



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**PIE DIABÉTICO: MODELO, ASISTENCIA Y RESULTADOS  
CLÍNICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

DIABETIC FOOT: MODEL, CARE AND CLINICAL RESULTS  
IN A THIRD LEVEL HOSPITAL

**Autora:** LOURDES RUIZ PARRA

**Director:** FERNANDO PAZOS TORAL

**Santander, Junio 2021**

## RESUMEN

El pie diabético (PD) es la primera causa de hospitalización en pacientes con diabetes mellitus (DM) afectando a un 15% de los mismos. Además, estos pacientes presentan otras complicaciones características de esta patología como son la enfermedad arterial periférica (EAP), la neuropatía diabética periférica (NDP) y la osteomielitis. Como consecuencia, se favorece el desarrollo de úlceras y el establecimiento del PD que lleva a un 14-20% de los pacientes a la amputación y multiplica su riesgo de muerte 2,5 veces con respecto a los pacientes que no llegan a desarrollar úlceras. El objetivo de este estudio consiste en conocer los determinantes y el pronóstico de las lesiones en el PD, teniendo en cuenta que la pandemia por la enfermedad Covid-19 ha afectado a la continuidad asistencial aumentando las urgencias hospitalarias y los ingresos por PD complicados. Para ello, se ha estudiado una cohorte prospectiva de 37 pacientes recogidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en el año 2020, con seguimiento por parte del servicio de Endocrinología, Traumatología y Cirugía Vascular.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, pie diabético, neuropatía diabética, enfermedad arterial periférica, osteomielitis.

## ABSTRACT

Diabetic foot disease (DFD) is the leading cause of hospitalisation in patients with diabetes mellitus (DM), affecting 15% of patients. In addition, these patients present other characteristic complications of this pathology such as peripheral arterial disease (PAD), diabetic peripheral neuropathy (DPN) and osteomyelitis. As a consequence, the development of ulcers and the establishment of DFD is favoured, leading 14-20% of patients to amputation and multiplying their risk of death by 2.5 times compared to patients who do not develop ulcers. The aim of this study is to understand the determinants and prognosis of DFD lesions, taking into account that the pandemic of Covid-19 disease has affected the continuity of care, increasing hospital emergencies and admissions for complicated DFD. For this purpose, we studied a prospective cohort of 37 patients collected at the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) in 2020, with follow-up by the Endocrinology, Traumatology and Vascular Surgery service.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic foot disease, ulcer, peripheral arterial disease, osteomyelitis.

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
1.1.	NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA.....	3
1.1.1.	<i>Diagnóstico .....</i>	3
1.1.2.	<i>Tratamiento .....</i>	5
1.2.	ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA.....	8
1.2.1.	<i>Diagnóstico .....</i>	8
1.2.2.	<i>Tratamiento .....</i>	10
1.3.	INFECCIÓN .....	15
1.3.1.	<i>Diagnóstico .....</i>	15
1.3.2.	<i>Tratamiento .....</i>	16
1.4.	PIE DIABÉTICO.....	17
1.4.1.	<i>Diagnóstico .....</i>	17
1.4.2.	<i>Clasificación de las úlceras.....</i>	19
1.4.3.	<i>Cuidados locales de las úlceras .....</i>	20
1.4.4.	<i>Tratamiento de las úlceras.....</i>	23
1.4.5.	<i>Prevención de las úlceras .....</i>	24
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>26</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>37</b>
<b>8.</b>	<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>47</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DM/DFD: Diabetes mellitus/Diabetic foot disease

EAP/PAD: Enfermedad arterial periférica/Peripheral arterial disease

FG: Filtrado glomerular

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GLP1-RA: Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

HTA: Hipertensión arterial

HUMV: Hospital Universitario marqués de Valdecilla

i-SGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

IAM: Infarto agudo de miocardio

IRC: Insuficiencia renal crónica

ITB: Índice tobillo-brazo

LDL-C: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad

NAC: Neuropatía autonómica cardíaca

NDP/DPN: Neuropatía diabética periférica/Diabetic peripheral neuropathy

PCR: Proteína C reactiva

PCSK9: Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

PD: Pie diabético

RMN: Resonancia magnética nuclear

SARM: *Estafilococo Aureus* resistente a meticilina

SASM: *Estafilococo Aureus* sensible a meticilina

TAG: Triglicéridos

VAC: Cierre asistido por vacío

VSG: Velocidad de sedimentación globular

## 1. INTRODUCCIÓN

Más de 170 millones de personas en todo el mundo tienen DM, y se prevé que esta cifra aumente hasta casi 370 millones de personas en 2030 (1). La DM es un importante factor de riesgo de todas las formas de enfermedad cardiovascular, que es la causa más común de muerte en adultos con DM (2). También es un importante factor de riesgo de EAP, definida como aterosclerosis en las arterias de las extremidades inferiores (3), (4), (5), (6). Los pacientes con DM y EAP tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos cardíacos y de las extremidades, así como un deterioro de la calidad de vida (7). Además, la EAP provoca una importante discapacidad a largo plazo en los pacientes con DM (8), (9).

Estudios epidemiológicos indican que el riesgo de desarrollar una úlcera en el pie es del 2,5% al año. Las úlceras del PD afectan anualmente a unos 26 millones de personas en todo el mundo (10), causando una afección grave que, si no se cura rápidamente, puede conducir a la amputación. Cada año, las heridas del PD que no cicatrizan son responsables de más de 100.000 amputaciones, y en el 60% de los pacientes el acontecimiento desencadenante fue una úlcera en el pie (11).

Más de la mitad de los pacientes diabéticos que presentan una úlcera en el pie presentan una EAP significativa (12). Las úlceras de PD infectadas o isquémicas representan aproximadamente el 25% de todas las estancias hospitalarias de los pacientes con DM. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, las complicaciones de la DM en las extremidades inferiores constituyen una de las diez primeras afecciones en términos de años vividos con discapacidad (13), (14). Además, los pacientes con DM con o sin úlcera de PD presentan mayores tasas de depresión, y la expresión de signos de depresión se asocia a un mayor riesgo de úlceras de PD (15), (16).

El tratamiento de las úlceras del PD supone un gran número de estancias en el hospital, tiene una alta tasa de reingreso hospitalario y se asocia a un riesgo de muerte 2,5 veces mayor que el de los pacientes con DM sin úlceras del pie (10), (17). A menudo puede identificarse un acontecimiento inicial potencialmente prevenible, que suele ser un traumatismo menor que provoca una lesión cutánea. Las amputaciones del pie, muchas de las cuales se pueden prevenir con un reconocimiento y un tratamiento tempranos, pueden ser necesarias hasta en un 20% de las úlceras del PD (10), (18).

La tríada de neuropatía, traumatismo con infección secundaria y enfermedad oclusiva arterial explican la fisiopatología de la úlcera del PD. La NDP produce una atrofia muscular intrínseca, que conduce a cambios anatómicos funcionales de formación de dedos en martillo y desarrollo de zonas de alta presión en la superficie plantar del pie en las cabezas de los metatarsos. Los traumatismos repetitivos al caminar, junto con la disminución de la sensibilidad y la propiocepción, predisponen a las lesiones cutáneas al producir la atrofia y la dislocación de las almohadillas de grasa plantares protectoras, lo que conduce a la ulceración y la infección con una protección cutánea inadecuada o un calzado inadecuado.

Estas observaciones ilustran la importancia de la evaluación frecuente de los pies en los pacientes con DM para identificar a aquellos que corren riesgo de sufrir una úlcera en el pie (19). Los exámenes sistemáticos de detección de la afectación neuropática y vascular de las extremidades inferiores, así como la inspección cuidadosa de los pies pueden reducir sustancialmente la morbilidad derivada de los problemas relacionados con estos.

### **1.1. NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA**

La NDP es una polineuropatía simétrica en la que las funciones motoras, sensoriales y autonómicas se ven afectadas en distintos grados. En algunos pacientes, las fibras motoras de mielina periférica se ven afectadas en un patrón dependiente de la longitud, afectándose primero los nervios más largos, lo que da lugar a una distribución en forma de media de la pérdida sensorial/motora. La pérdida del reflejo de Aquiles es el primer signo de estos cambios. Con la atrofia de los músculos lumbricales e interóseos, la anatomía del arco del pie cambia, con un aumento relativo de las fuerzas del tendón extensor que produce una deformidad en "garra" de los dedos. Un cambio en la función extrínseca de los músculos/tendones contribuye a la depresión de las cabezas de los metatarsos, a la contracción de los dedos en martillo y a la deformidad del tobillo del caballo.

Además de la disfunción de las fibras motoras, la pérdida sensorial que afecta a las fibras de mielina de tipo A provoca una pérdida de la propiocepción, la sensación de presión, la percepción vibratoria y el deterioro de la marcha. La destrucción de las fibras sensoriales de tipo C provoca una incapacidad para apreciar los estímulos dolorosos. Como resultado de esta alteración de las sensaciones, el paciente diabético puede experimentar traumatismos repetitivos en los pies, incluyendo la formación de ampollas o incluso la fractura del hueso metatarsiano, sin apreciar las molestias en los mismos. La neuroartropatía, o pie de Charcot, implica una amplia destrucción del pie con colapso del arco y pérdida de la estabilidad del pie. El calor y la hinchazón de la fase inflamatoria de la neuroartropatía pueden simular una infección. La subluxación o dislocación de los huesos del tarso produce un aspecto arqueado, de "fondo de balancín", del pie, que es susceptible de ulceración por "alta presión". La disfunción del sistema autónomo, con alteración de la termorregulación microvascular y anhidrosis, se suma a las alteraciones motoras y sensoriales. La piel se vuelve seca y propensa a la fisuración, lo que disminuye su eficacia como barrera a la invasión de microorganismos, volviéndose susceptible a la infección dérmica, es decir, a la celulitis (20).

#### **1.1.1. Diagnóstico**

Los pacientes con DM de tipo 1 durante 5 o más años y todos los pacientes con DM de tipo 2 deben ser evaluados anualmente para detectar la NDP mediante la historia y pruebas clínicas sencillas (21). Los síntomas varían según la clase de fibras sensoriales afectadas. Los síntomas tempranos más comunes son inducidos por la afectación de las fibras pequeñas e incluyen dolor y disestesia (sensaciones desagradables de ardor y hormigueo). La afectación de las fibras grandes puede provocar entumecimiento y pérdida de la sensación de protección. Esta última indica la presencia de una polineuropatía sensomotora distal y es un factor de riesgo para la ulceración del PD.

Las siguientes pruebas clínicas pueden utilizarse para evaluar la función de las fibras pequeñas y grandes y la sensación de protección:

- a) Función de fibra pequeña: sensación de pinchazo y de temperatura.
- b) Función de fibra grande: percepción de vibraciones y monofilamento de 10 g.
- c) Sensación de protección: monofilamento de 10 g.

Estas pruebas no sólo detectan la presencia de una disfunción, sino que también predicen el riesgo futuro de complicaciones. Las pruebas electrofisiológicas o la remisión a un neurólogo rara vez son necesarias, excepto en situaciones en las que las características clínicas son atípicas o el diagnóstico no está claro.

En todos los pacientes con DM y NDP, deben considerarse otras causas de neuropatía aparte de la DM, como las toxinas (p. ej., el alcohol), los medicamentos neurotóxicos (p. ej., la quimioterapia), la deficiencia de vitamina B12, el hipotiroidismo, la enfermedad renal, las neoplasias (p. ej., el mieloma múltiple, el carcinoma broncogénico), las infecciones (p. ej., el VIH), la neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, las neuropatías hereditarias y la vasculitis (22).

Los síntomas y signos de la neuropatía autonómica deben ser obtenidos cuidadosamente durante la anamnesis y la exploración física. Las principales manifestaciones clínicas de la neuropatía autonómica diabética son: desconocimiento de la hipoglucemia, taquicardia en reposo, hipotensión ortostática, gastroparesia, estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal, disfunción eréctil, vejiga neurógena y disfunción sudomotora con aumento o disminución de la sudoración.

La NAC se asocia con la mortalidad independientemente de otros FRCV (23). En sus fases iniciales, la NAC puede ser completamente asintomática y detectarse sólo por la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda. La enfermedad avanzada puede asociarse a taquicardia en reposo (>100lpm) e hipotensión ortostática (una caída de la presión arterial sistólica o diastólica de >20mmHg o >10mmHg, respectivamente, al ponerse de pie sin un aumento adecuado de la frecuencia cardíaca). El tratamiento de la NAC se centra generalmente en el alivio de los síntomas.

Las neuropatías gastrointestinales pueden afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal con manifestaciones que incluyen dismotilidad esofágica, gastroparesia, estreñimiento, diarrea e incontinencia fecal. La gastroparesia debe sospecharse en individuos con un control glucémico errático o con síntomas gastrointestinales superiores sin otra causa identificada. Es necesario excluir las causas orgánicas de la obstrucción de la salida gástrica o la enfermedad de úlcera péptica (con esofagogastroduodenoscopia o un estudio de bario del estómago) antes de considerar el diagnóstico o las pruebas especializadas para la gastroparesia. El patrón de oro para el diagnóstico de la gastroparesia es la medición del vaciado gástrico con gammagrafía de sólidos digeribles a intervalos de 15 minutos durante 4 horas después de la ingesta de alimentos. El uso de la prueba de aliento con ácido octanoico <sup>13</sup>C está surgiendo como una alternativa viable.

La neuropatía autonómica diabética también puede causar trastornos genitourinarios, incluyendo disfunción sexual y disfunción vesical. En los hombres, puede causar disfunción eréctil y/o eyaculación retrógrada (21). Sin embargo, en las mujeres se presenta como una disminución del deseo sexual y dispareunia (24). Los síntomas del tracto urinario inferior se manifiestan como incontinencia urinaria y disfunción vesical (nicturia, micción frecuente, urgencia miccional y chorro urinario débil). La evaluación de la función de la vejiga debe realizarse en personas con DM que tengan infecciones recurrentes del tracto urinario, pielonefritis, incontinencia o vejiga palpable.

### **1.1.2. Tratamiento**

#### **Control glucémico**

Se ha demostrado que un control glucémico casi normal, aplicado en una fase temprana del curso de la DM, retrasa o previene eficazmente el desarrollo de NDP y NAC en pacientes con DM de tipo 1 (25-27). Aunque las pruebas del beneficio del control glucémico casi normal no son tan sólidas en el caso de la DM de tipo 2, algunos estudios han demostrado una modesta ralentización de la progresión sin revertir la pérdida neuronal (28), (29). Las estrategias específicas de reducción de la glucosa pueden tener efectos diferentes. En un análisis post hoc, los participantes, en particular los hombres, del ensayo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI 2D) tratados con sensibilizadores a la insulina tuvieron una menor incidencia de polineuropatía simétrica distal a lo largo de 4 años que los tratados con insulina/sulfonilurea (30).

#### **Dolor neuropático**

El dolor neuropático puede ser grave y afectar a la calidad de vida, limitar la movilidad y contribuir a la depresión y la disfunción social (31). No existen pruebas convincentes que apoyen el control de la glucemia o el control del estilo de vida como terapias para el dolor neuropático en la DM o la prediabetes, por lo que sólo quedan las intervenciones farmacéuticas (32).

La pregabalina y la duloxetina han recibido la aprobación reglamentaria de la FDA, Health Canada y la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento del dolor neuropático en la DM. El opioide tapentadol cuenta con la aprobación reglamentaria en Estados Unidos y Canadá, pero las pruebas de su uso son más débiles (33).

Los estudios de eficacia comparativa y los ensayos que incluyen resultados sobre la calidad de vida son escasos, por lo que las decisiones sobre el tratamiento deben tener en cuenta la forma de presentación y las comorbilidades de cada paciente y a menudo siguen un enfoque de ensayo y error. Dada la variedad de opciones de tratamiento parcialmente efectivas, se recomienda una estrategia farmacológica adaptada y escalonada que preste especial atención a la mejoría relativa de los síntomas, a la adherencia a la medicación y a los efectos secundarios de la misma para conseguir reducir el dolor y mejorar la calidad de vida (34), (35).



La pregabalina, un ligando de la subunidad  $\alpha 2\text{-}\delta$  del canal de calcio, es el fármaco más ampliamente estudiado para la NDP. La mayoría de los estudios en los que se ha probado la pregabalina han informado de efectos favorables en la proporción de participantes con al menos un 30-50% de mejoría del dolor (33), (36), (37), (38). Sin embargo, no todos los ensayos con pregabalina han sido positivos (33), (36), (39), (40), especialmente cuando se trata de pacientes con NDP refractaria avanzada (37). Los efectos adversos pueden ser más graves en pacientes de edad avanzada (41) y pueden atenuarse con dosis iniciales más bajas y una titulación más gradual. El fármaco relacionado, la gabapentina, también ha demostrado su eficacia para el control del dolor en la NDP y puede ser menos costoso, aunque no está aprobado por la FDA para esta indicación (42).

La duloxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina y serotonina. Dosis de 60 y 120mg/día mostraron eficacia en el tratamiento del dolor asociado a la NDP en ensayos aleatorios multicéntricos, aunque algunos de ellos tuvieron altas tasas de abandono (33), (36), (38), (40). También pareció mejorar la calidad de vida relacionada con la neuropatía (43). En estudios a más largo plazo, se notificó un pequeño aumento de la A1C en personas con DM tratadas con duloxetina en comparación con el placebo (44). Los acontecimientos adversos pueden ser más graves en las personas mayores, pero pueden atenuarse con dosis más bajas y una titulación más lenta de la duloxetina.

El tapentadol es un analgésico opioide de acción central que ejerce sus efectos analgésicos a través del agonismo del receptor  $\mu$ -opioide y de la inhibición de la recaptación de noradrenalina. El tapentadol de liberación prolongada fue aprobado por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la DM basándose en los datos de dos ensayos clínicos multicéntricos en los que los participantes titulados a una dosis óptima de tapentadol fueron asignados aleatoriamente a continuar con esa dosis o a cambiar a placebo (45). Sin embargo, ambos utilizaron un diseño enriquecido para los pacientes que respondieron al tapentadol y, por tanto, sus resultados no son generalizables. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis del Grupo de Interés Especial en el Dolor Neuropático de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor encontró que las pruebas que apoyan la eficacia del tapentadol para reducir el dolor neuropático no son concluyentes (33). Por lo tanto, dado el alto riesgo de adicción y los problemas de seguridad en comparación con la reducción relativamente modesta del dolor, el uso de tapentadol de liberación prolongada no se recomienda en general como tratamiento de primera o segunda línea. El uso de cualquier opioide para el tratamiento del dolor neuropático crónico conlleva el riesgo de adicción y debe evitarse.

Los antidepresivos tricíclicos, la venlafaxina, la carbamazepina y la capsaicina tópica, aunque no están aprobados, pueden ser eficaces y considerarse para el tratamiento del dolor neuropático (33), (36).

### **Hipotensión ortostática**

El tratamiento de la hipotensión ortostática es un reto. El objetivo terapéutico es minimizar los síntomas posturales más que restablecer la normotensión. La mayoría de los pacientes necesitan medidas no farmacológicas (por ejemplo, asegurar una

ingesta adecuada de sal, evitar los medicamentos que agravan la hipotensión o utilizar prendas compresivas sobre las piernas y el abdomen) y farmacológicas. Debe fomentarse la actividad física y el ejercicio para evitar el desacondicionamiento, que se sabe que exacerba la intolerancia ortostática, y es fundamental la reposición de volumen con líquidos y sal. Ha habido estudios clínicos que han evaluado el impacto de un enfoque que incorpora las medidas no farmacológicas mencionadas. Además, la presión arterial en decúbito supino tiende a ser mucho más alta en estos pacientes, lo que a menudo requiere el tratamiento de la presión arterial a la hora de acostarse con fármacos de acción más corta que también afectan a la actividad de los barorreceptores, como la guanfacina o la clonidina, bloqueadores del calcio de acción más corta (por ejemplo, isradipino) o bloqueadores beta de acción más corta, como atenolol o tartrato de metoprolol. Las alternativas pueden incluir enalapril si los pacientes no pueden tolerar los agentes preferidos (46). La FDA ha aprobado la midodrina y la droxidopa para el tratamiento de la hipotensión ortostática.

### **Gastroparesia**

El tratamiento de la gastroparesia diabética puede ser muy difícil. Puede ser útil un plan de alimentación bajo en fibra y en grasas, suministrado en pequeñas comidas frecuentes con una mayor proporción de calorías líquidas (47), (48). Además, los alimentos con un tamaño de partícula pequeño pueden mejorar los síntomas principales (49). La retirada de fármacos con efectos adversos sobre la motilidad gastrointestinal, incluidos los opioides, los anticolinérgicos, los antidepresivos tricíclicos, los agonistas de GLP-1, la pramlintida y, posiblemente, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, también pueden mejorar la motilidad intestinal (47). En los casos de gastroparesia grave, se necesitan intervenciones farmacológicas. Sólo la metoclopramida, un agente procinético, está aprobada por la FDA para el tratamiento de la gastroparesia. Sin embargo, el nivel de evidencia sobre los beneficios de la metoclopramida para el tratamiento de la gastroparesia es débil, y dado el riesgo de efectos adversos graves (signos extrapiramidales como reacciones distónicas agudas, parkinsonismo inducido por el fármaco, acatisia y discinesia tardía), su uso en el tratamiento de la gastroparesia más allá de 12 semanas ya no está recomendado por la FDA o la Agencia Europea del Medicamento. Debe reservarse para casos graves que no respondan a otras terapias. Otras opciones de tratamiento son la domperidona (disponible fuera de Estados Unidos) y la eritromicina, que sólo es eficaz a corto plazo debido a la taquifilaxia (50), (51). La FDA ha aprobado la estimulación eléctrica gástrica mediante un dispositivo implantable quirúrgicamente, aunque su eficacia es variable y su uso se limita a los pacientes con síntomas graves refractarios a otros tratamientos (52).

### **Disfunción eréctil**

Además del tratamiento del hipogonadismo, si está presente, los tratamientos para la disfunción eréctil pueden incluir inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, prostaglandinas intracorpóreas o intrauretrales, dispositivos de vacío o prótesis de pene. Al igual que con los tratamientos de la NDP, estas intervenciones no cambian la patología subyacente ni la historia natural del proceso de la enfermedad, pero pueden mejorar la calidad de vida del paciente.

## **1.2. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA**

La hiperglucemia y los cambios asociados en el metabolismo de la glucosa producen lesión endotelial, hiperlipidemia y aumento de la viscosidad y la actividad de las plaquetas y, con el tiempo, se desarrolla la aterosclerosis. La distribución de la enfermedad aterosclerótica de las extremidades inferiores en los diabéticos difiere de la de los no diabéticos, y afecta preferentemente a las arterias infragenitales de la pierna (arterias tibiales posteriores y anteriores), con una afectación menos frecuente del segmento arterial femoropoplíteo (femoral superficial, poplíteo), y a menudo sin afectar al segmento arterial aortoiliaco. Con el desarrollo de la enfermedad oclusiva de la arteria tibial difusa o una oclusión arterial más proximal, puede producirse una perfusión del pie por debajo de un nivel adecuado para mantener la integridad de la piel y puede desarrollarse una úlcera isquémica o gangrena. Normalmente, la arteria peronea y la arteria dorsalis pedis están menos afectadas por la aterosclerosis, lo que permite la revascularización de la extremidad mediante un injerto de derivación venosa desde la arteria poplítea o una arteria más proximal para restablecer la perfusión del pie y lograr la curación de la úlcera o la amputación del pie (dígito, transmetatarsiano) (20).

### **1.2.1. Diagnóstico**

El dolor en las extremidades inferiores es el síntoma predominante y se debe a diversos grados de isquemia. Los pacientes con EAP pueden quejarse de dolor en la pantorrilla, el muslo o la nalga, que aparece con la actividad y se alivia con el reposo (claudicación intermitente), dolor atípico en la pierna o dolor constante (dolor isquémico en reposo), localizado normalmente en la parte delantera del pie y que suele agravarse con la elevación. Con menor frecuencia, los pacientes pueden presentar un dolor más difuso e intenso en las extremidades inferiores como manifestación de un inicio más agudo de la isquemia. Las relaciones habituales entre la localización del dolor y el lugar anatómico correspondiente de la EAP son las siguientes:

- a) Claudicación de nalgas y cadera: los pacientes con enfermedad aortoiliaca pueden quejarse de claudicación de nalgas, cadera y, en algunos casos, muslo. El dolor se describe a menudo como de naturaleza dolorosa y puede estar asociado a la debilidad de la cadera o del muslo al caminar. Los pulsos en una o ambas ingles están disminuidos. La EAP aortoiliaca bilateral casi siempre provoca disfunción eréctil en los hombres. El síndrome de Leriche es la tríada de claudicación, pulsos femorales ausentes o disminuidos y disfunción eréctil (53).
- b) Claudicación en el muslo: la oclusión aterosclerótica de la arteria femoral común puede inducir claudicación en el muslo, la pantorrilla o ambos. Los pacientes con enfermedad aislada en las arterias femoral superficial o poplítea tienen pulsos inguinales normales, pero disminuyen los pulsos distales.
- c) Claudicación en la pantorrilla: es la queja más común. Suele describirse como un dolor creciente que se reproduce constantemente con el ejercicio y se alivia con el reposo. El dolor en los dos tercios superiores de la pantorrilla suele deberse a una estenosis de la arteria femoral superficial, mientras que el dolor en el tercio inferior de la pantorrilla se debe a una enfermedad poplítea.
- d) Claudicación del pie: suele ir acompañada de una enfermedad oclusiva de los vasos tibiales y peroneos. La claudicación aislada del pie es infrecuente en la EAP.

Entre los pacientes diagnosticados de EAP, los informes de síntomas atípicos pueden ser más comunes que la claudicación clásica, dadas las comorbilidades, la inactividad física y las alteraciones en la percepción del dolor (54), (55). Los pacientes afectados descubren con frecuencia que el dolor se alivia colgando los pies sobre el borde de la cama o, paradójicamente (en contraste con la claudicación), caminando por la habitación debido al efecto gravitatorio de la dependencia de la perfusión de las extremidades. Las reducciones crónicas del flujo sanguíneo de las extremidades también pueden dar lugar a un dolor neuropático isquémico superpuesto que suele describirse como palpitaciones o ardor, y/o fuertes dolores punzantes en la extremidad.

La isquemia difusa aguda de las extremidades se caracteriza por la aparición súbita de dolor que progresa hacia el entumecimiento y finalmente la parálisis de la extremidad, acompañada de palidez, parestesias, frialdad y ausencia de pulsos palpables. Además, la piel se adelgaza con la pérdida funcional de los apéndices dérmicos, lo que es evidente como piel seca, brillante y sin pelo. Sin embargo, un estudio descubrió que la falta de pelo en las extremidades inferiores no es un factor predictivo de la EAP (56). Las uñas pueden volverse quebradizas, hipertróficas y estriadas. La isquemia difusa aguda puede deberse a una ateroembolia, a la oclusión trombótica de una arteria estenótica o a la trombosis de un stent vascular previo o de una reconstrucción vascular.

Las úlceras isquémicas suelen comenzar como heridas traumáticas menores y luego no cicatrizan porque el suministro de sangre es insuficiente para satisfacer las mayores demandas del tejido que cicatriza (57). Las que suelen afectar al pie, suelen encontrarse en las puntas de los dedos y entre los dedos, aunque también se pueden formar en lugares de mayor presión focal como el maléolo lateral y las cabezas de los metatarsos. Las lesiones suelen tener un aspecto seco y perforado y son dolorosas, pero presentan poco sangrado, además infectarse y provocar una osteomielitis. En los pacientes que están confinados en la cama, pueden desarrollarse úlceras por presión en las extremidades inferiores, que no se curan con las terapias habituales. El síndrome del dedo azul del pie, normalmente debido a la oclusión embólica de las arterias digitales con material ateroembólico de una fuente arterial proximal, puede progresar a una úlcera que no cicatriza o a áreas focales de gangrena si existe una EAP grave.

La gangrena puede describirse como seca o húmeda. La primera, se caracteriza por una textura dura y seca, que suele producirse en los aspectos distales de los dedos de los pies y de las manos, a menudo con una clara demarcación entre el tejido viable y el tejido negro y necrótico. Esta forma de gangrena es común en pacientes con EAP. La segunda, se caracteriza por un aspecto húmedo, hinchazón generalizada y ampollas, constituyendo una emergencia quirúrgica.

En los pacientes con sospecha de EAP, la evaluación de los pulsos es fundamental y debe incluir la palpación de las arterias braquial, radial, femoral, poplítea, dorsal y tibial posterior. La arteria poplítea normal a menudo no se puede palpar fácilmente, pero normalmente se puede identificar con Doppler.

Por otra parte, en los pacientes con una historia clínica y una exploración física adecuadas, el diagnóstico de la EAP se establece con la medición del ITB, es decir, el cociente de la presión arterial sistólica del tobillo dividido por la presión arterial sistólica braquial detectada con una sonda Doppler (58). En pacientes sin síntomas o con síntomas leves o moderados, un ITB de  $<0,90$  tiene un alto grado de sensibilidad y especificidad para la EAP, utilizando la arteriografía como estándar de referencia (59).

Algunos pacientes que tienen una historia clásica de claudicación, y otros con dolor atípico en las extremidades, tienen un ITB en reposo normal (0,91 a 1,30). Para estos, está indicada la prueba de esfuerzo. Los ITB de ejercicio anormales apoyan el diagnóstico de EAP como etiología de sus síntomas. Las pruebas de ejercicio en tapiz rodante son útiles para proporcionar la evidencia más objetiva de la magnitud de la limitación funcional en pacientes con claudicación y también pueden utilizarse para orientar la respuesta al tratamiento (60).

La DM y otras comorbilidades, como la IRC, pueden provocar la calcificación de la pared arterial, lo que puede hacer que la arteria del tobillo sea incompresible y limitar la medición de la presión sistólica en esa localización a pesar de que el manguito de presión arterial se infle hasta 250mmHg (58). Es importante recordar que la calcificación de la pared vascular no implica la presencia de una enfermedad arterial oclusiva, aunque estas dos condiciones coexisten con frecuencia. Sin embargo, cuando la calcificación vascular está presente, la enfermedad vascular estenótica no puede ser detectada por el ITB (61), (62). En este caso, otras pruebas no invasivas, como la medición del índice dedo-brazo o el análisis de la forma de onda Doppler, pueden permitir la detección de la enfermedad oclusiva a pesar de un ITB falsamente elevado (58). La medición del índice dedo-brazo es útil en este contexto porque los vasos digitales rara vez desarrollan calcificación y puede proporcionar una determinación precisa de la enfermedad vascular en presencia de calcificación vascular (61), (62).

Las radiografías simples de la extremidad inferior pueden ser útiles para demostrar la calcificación arterial en localizaciones con la EAP, como en los puntos de ramificación arterial, o a lo largo del muslo medio y distal a lo largo del curso de la arteria femoral superficial, o distalmente en la distribución de los vasos tibiales.

### **1.2.2. Tratamiento**

El tratamiento de los pacientes con DM y EAP es similar al de los pacientes con EAP sin DM y se centra en el alivio de los síntomas y la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad cardiovascular y de las complicaciones (63).

Los ámbitos de modificación de los FRCV para mejorar los resultados de la EAP y reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares incidentes incluyen el abandono del tabaquismo, el tratamiento antiplaquetario, el tratamiento hipolipemiente, el control de la presión arterial, la dieta y el ejercicio, así como el cuidado del pie y de la extremidad inferior.

Numerosos estudios epidemiológicos y observacionales han demostrado que dejar de fumar reduce los eventos cardiovasculares adversos y el riesgo de pérdida de extremidades en pacientes con EAP. El consumo de tabaco es un fuerte factor de riesgo

para el desarrollo y la progresión de dicha enfermedad (64). Los pacientes deben ser asistidos en el desarrollo de un plan para dejar de fumar que incluya la farmacoterapia (vareniclina, bupropion, y/o el reemplazo de la nicotina) y/o la derivación a un programa para conseguir dicho objetivo. En un ensayo de 124 probables fumadores con EAP, los participantes asignados aleatoriamente a recibir asesoramiento específico para dejar de fumar tenían más probabilidades de que se confirmara su abstinencia a los seis meses que los participantes asignados a la atención habitual (21,3% frente a 6,8%) (65).

En los pacientes con EAP sintomática, está indicado el tratamiento antiplaquetario a largo plazo (63), así como en los pacientes con DM de edad  $\geq 50$  años con FRCV o pacientes más jóvenes con DM y enfermedad cardiovascular previa (66). No se recomienda de forma rutinaria el uso de la terapia antiplaquetaria dual para pacientes con DM y EAP en ausencia de otras indicaciones (por ejemplo, stent liberador de fármacos) dado el aumento de las hemorragias y la ausencia de beneficio demostrado.

Ha habido dos ensayos aleatorios sobre la aspirina en los que participaron predominantemente pacientes con EAP y DM: uno se limitó a pacientes con DM y EAP asintomática (67), y en el otro (Critical Leg Ischemia Prevention Study [CLIPS]), la mayoría de los participantes en el ensayo (aproximadamente el 80%) tenían EAP sintomática (68). El tratamiento con aspirina no se asoció a un beneficio en pacientes con DM y EAP asintomática (67). Sin embargo, el ensayo CLIPS demostró un beneficio de la aspirina (100 mg diarios) en comparación con el placebo para la prevención de eventos vasculares, aunque el estudio fue demasiado pequeño para obtener conclusiones significativas (63), (68). También se puede hacer uso de otros antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, ticagrelor, vorapaxar).

En el ensayo Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE), el clopidogrel (75mg/día) tuvo un beneficio modesto pero significativo sobre la aspirina (325mg/día) para reducir el riesgo del resultado combinado de ictus isquémico, IAM o muerte vascular entre los pacientes con un ictus reciente, IAM o EAP sintomática. El beneficio del clopidogrel fue impulsado en gran medida por el subgrupo de pacientes con EAP (69). Entre los 19.185 pacientes de CAPRIE, había 3.866 pacientes con DM. Los análisis de subgrupos sugirieron que los pacientes con DM en el CAPRIE, y en particular los DM que recibían insulina, obtenían un mayor beneficio de clopidogrel que de la aspirina para el resultado compuesto del ensayo más la rehospitalización por isquemia o hemorragia (70).

En el ensayo PEGASUS-TIMI 54, 21.162 pacientes con un IAM entre uno y tres años antes de la inscripción fueron asignados aleatoriamente a ticagrelor 60 ó 90mg dos veces al día o a placebo, todo ello en un contexto de dosis bajas de aspirina (71). Entre los pacientes de EAP con un IAM previo (1.142 pacientes, el 5% del total), el ticagrelor redujo significativamente la tasa absoluta de eventos cardiovasculares adversos mayores en un 4,1%. La dosis de 90 mg de ticagrelor también redujo significativamente el riesgo de revascularización periférica (HR 0,63; IC del 95%: 0,43-0,93). Sin embargo, también se observó un exceso absoluto del 0,12% de hemorragias mayores con ticagrelor (72). Como los pacientes con DM tenían mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores en comparación con los participantes sin DM, la

reducción del riesgo absoluto con ticagrelor tendió a ser mayor en los pacientes con DM (RAR 1,9%, 1,5% y 1,1 % para los pacientes con DM que requerían medicación, todos los pacientes con DM y los pacientes sin DM, respectivamente) (73).

El vorapaxar es un nuevo antagonista del receptor activado por la proteasa, que se localiza en las plaquetas, el endotelio vascular y el músculo liso y es el principal receptor de la trombina en las plaquetas humanas (74). En el Ensayo para Evaluar los Efectos de Vorapaxar en la Prevención de Ataques Cardíacos y Accidentes Cerebrovasculares en Pacientes con Aterosclerosis-Trombósis en Infarto de Miocardio 50 (TRA2°P-TIMI 50), entre los pacientes con EAP sintomática, vorapaxar redujo la tasa de primeros eventos de isquemia aguda de las extremidades, en particular entre aquellos con revascularización previa. También hubo pruebas limitadas de que los pacientes con DM y un IAM previo tenían más probabilidades de beneficiarse del antagonismo de dicho receptor que los pacientes con IAM sin DM. Faltan datos sobre comparaciones preespecificadas del uso de vorapaxar entre pacientes con EAP y sin DM. Sin embargo, dado que la DM se asocia con un aumento de cuatro veces la isquemia que amenaza las extremidades, y que el vorapaxar puede reducir la tasa de primera isquemia aguda de las extremidades (75), el antagonismo del receptor activado por la proteasa puede ser una opción terapéutica útil para los pacientes con DM y EAP.

No se ha establecido si existe un beneficio para otras formulaciones anticoagulantes frente al tratamiento antiplaquetario para los pacientes con DM y EAP (76). En el conjunto de la población con EAP, la anticoagulación sistemática con warfarina además de aspirina no reduce los eventos cardiovasculares, incluida la mortalidad, y se asocia a un aumento de las hemorragias potencialmente mortales (77). Hay pocos datos sobre el uso de warfarina además de aspirina en pacientes con DM y EAP.

Los datos sugieren un beneficio de la combinación de aspirina y dosis bajas de rivaroxaban para los individuos con EAP, incluidos los que tienen DM, aunque con un mayor riesgo de hemorragia. Un ensayo internacional multicéntrico asignó aleatoriamente a más de 27.000 pacientes con cardiopatía coronaria estable o EAP a una dosis baja de rivaroxaban (2,5mg dos veces al día) más aspirina (100mg diarios), rivaroxaban (5mg dos veces al día) más placebo, o aspirina (100mg diarios) más placebo (76). En un seguimiento medio de 23 meses, rivaroxaban más aspirina redujo significativamente la mortalidad cardiovascular y el ictus isquémico en comparación con la aspirina sola. En un análisis de subgrupos preespecificado entre casi 7.500 participantes con EAP, rivaroxaban más aspirina redujo la combinación de muerte cardiovascular, IAM o ictus en comparación con la aspirina sola (HR 0,72; IC del 95%: 0,57-0,90), así como los acontecimientos adversos importantes en las extremidades (1% frente a 2%; HR 0,54; IC del 95%: 0,35-0,82) (78). Este beneficio fue similar para los pacientes con EAP con DM (HR 0,69; IC del 95%: 0,53-0,91) en comparación con los que no tenían DM (HR 0,69; IC del 95%: 0,50-0,94).

El tratamiento hipolipemiante con al menos una dosis moderada de estatina de alta intensidad, independientemente del LDL-C basal, se recomienda para todos los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (79). Entre casi 6800 participantes en el Estudio de Protección del Corazón con EAP, hubo una reducción del

riesgo relativo del 22% en un primer evento cardiovascular adverso mayor para los asignados al azar a simvastatina 40mg en comparación con el placebo (80). La reducción absoluta del primer episodio vascular grave fue de 63 (SE 11) por cada 1000 pacientes con EAP y de 50 (SE 7) por cada 1000 sin EAP preexistente.

A pesar de que las directrices recomiendan el uso de estatinas de alta intensidad para todos los adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica aparente (79), faltan pruebas que apoyen el uso de estatinas de alta intensidad para los pacientes con EAP. Un análisis de cohorte observacional de la Administración de Salud de los Veteranos descubrió que el uso de estatinas de alta intensidad en el momento del diagnóstico de la EAP se asocia con una reducción significativa de la pérdida de extremidades y de la mortalidad en comparación con los usuarios de estatinas de intensidad baja a moderada. En esta población, el beneficio asociado al uso de estatinas de alta intensidad fue similar para los pacientes con EAP con y sin DM (81).

También hay pruebas sólidas de la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, incluyendo dosis de alta intensidad, para pacientes con DM con y sin enfermedad cardiovascular preexistente. Por lo tanto, sugerimos que todos los pacientes con EAP y DM sean tratados con la dosis máxima tolerada de una estatina de alta intensidad (por ejemplo, rosuvastatina 20 a 40mg, atorvastatina 40 a 80mg diarios) (79).

Por último, hay datos emergentes de que la reducción de lípidos con evolocumab, un inhibidor de la PCSK9, puede ser muy beneficiosa para los pacientes con EAP (82). FOURIER fue un ensayo aleatorio de evolocumab frente a placebo en 27.564 pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida en tratamiento con estatinas que demostró una reducción significativa de un resultado cardiovascular compuesto en comparación con el placebo durante 2,2 años (83). Un análisis secundario preespecificado de los 3.642 pacientes con EAP al inicio del estudio (1.505 sin IAM o ictus previos) demostró reducciones consistentes en el resultado primario compuesto (muerte cardiovascular, IAM, ictus, ingreso por angina inestable o revascularización coronaria) asociadas al uso de evolocumab entre los pacientes con EAP (HR 0,79; IC del 95%: 0,66-0,94) y sin EAP (HR 0,86; IC del 95%: 0,80-0,93). Además de las reducciones significativas en el criterio de valoración secundario clave de muerte cardiovascular, IAM o ictus, evolocumab redujo el riesgo de acontecimientos adversos importantes en las extremidades en todos los pacientes (HR 0,58; IC del 95%: 0,38-0,88) con efectos consistentes en aquellos con y sin EAP conocida. Este análisis de FOURIER demostró que la adición de una reducción del LDL-C sin estatinas al tratamiento con estatinas reduce los acontecimientos adversos importantes en las extremidades en pacientes con EAP sintomática, junto con pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular sintomática, y que los beneficios en la vasculatura de las extremidades inferiores se extienden a los niveles muy bajos de LDL-C alcanzados (82).

En otro estudio sobre el tratamiento hipolipemiente sin estatinas con fenofibrato frente a placebo entre individuos con DM tipo 2 y EAP, con amputación o neuropatía previa, se demostró una reducción significativa del 36% de las amputaciones a lo largo de cinco años, probablemente a través de mecanismos no relacionados con el LDL-C (84).



Aunque se desconoce si un control agresivo de la glucosa sérica disminuye la probabilidad de evento cardiovascular adverso mayor entre los pacientes con EAP y DM, el tratamiento de la DM puede ser eficaz para reducir las complicaciones. Las recomendaciones de control de los niveles de glucosa en sangre tienen un objetivo de HbA1c <7,0% (85). Objetivos menos estrictos pueden ser apropiados para algunos pacientes (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, y aquellos con múltiples comorbilidades).

Los ensayos de resultados cardiovasculares con dos nuevas clases de agentes, los i-SGLT2 y GLP1-RA, han demostrado reducciones en los eventos cardiovasculares, incluida la mortalidad, principalmente en pacientes con DM y enfermedad cardiovascular.

Dichos ensayos tanto de los GLP1-RA (86), (87), como de los i-SGLT2 (88), (89) han incluido a pacientes con DM y EAP. Los resultados cardiovasculares y la seguridad del uso de SGT2-i entre los pacientes con DM y EAP han demostrado ser de particular interés. El Programa CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) identificó nuevas preocupaciones de seguridad para las amputaciones, recogidas como un evento adverso de especial interés (HR 1,97, IC 95% 1,41-2,75), y las fracturas (cualquier fractura HR 1,26, IC 95% 1,04-1,52) (89), (90). Las amputaciones en el programa CANVAS se produjeron principalmente por debajo del tobillo y con mayor frecuencia en aquellos con antecedentes de EAP o amputación previa. La canagliflozina se utilizó en el 58,1% de los pacientes de este estudio, mientras que el 26,4% y el 15,5% recibieron empagliflozina y dapagliflozina, respectivamente (91). Como este estudio no tenía potencia para hacer comparaciones entre tratamientos individuales, no pudo evaluar si el riesgo de amputación por debajo de la rodilla se extiende a toda la clase de medicamentos i-SGLT2. Sin embargo, los datos de otros ensayos de resultados cardiovasculares con i-SGLT2 realizados hasta la fecha no indican un mayor riesgo de amputación. En concreto, los resultados del ensayo Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE), que también evaluaba la canagliflozina frente a placebo, no mostró un mayor riesgo de amputación entre 4.401 participantes con DM y IRC albuminúrica con un FG estimado de 30-90mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Aproximadamente el 24% de los participantes en CREDENCE tenían un diagnóstico clínico de EAP al inicio del estudio (92).

La HTA es un factor de riesgo importante para la EAP. Se ha planteado que el tratamiento antihipertensivo pueda empeorar la perfusión de las extremidades, sin embargo, varios estudios han demostrado que el tratamiento de la presión arterial, incluido el uso de betabloqueantes, no parece empeorar la claudicación ni perjudicar el estado funcional de los pacientes con EAP (93), (94).

El ensayo Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint (ONTARGET) fue un estudio que comparó el telmisartan, el ramipril y el tratamiento combinado en pacientes con enfermedad cardiovascular, incluida la EAP y/o la DM. La eficacia de telmisartan fue similar en los 3.468 pacientes con EAP y en los pacientes con y sin DM (95).

### **1.3. INFECCIÓN**

La naturaleza de la infección del PD puede variar desde la celulitis no complicada hasta la fascitis necrosante que pone en peligro la vida de la extremidad. Los intervalos de mal control glucémico producen una disfunción inmunológica con deterioro de la actividad leucocitaria y de la función del complemento que facilita el desarrollo de una infección tisular invasiva. En presencia de piel y tejidos blandos dañados o mal perfundidos, puede producirse una rápida penetración de las bacterias en la profundidad de la fascia, produciendo una infección y una sepsis que ponen en peligro el pie. Las infecciones polimicrobianas son frecuentes, al igual que la presencia de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, especialmente el SARM, presente en el 30% al 40% de los casos. El riesgo de amputación aumenta cuando la infección del PD incluye cepas bacterianas resistentes, que suelen ser el resultado del uso repetido o prolongado de antibióticos. (20).

#### **1.3.1. Diagnóstico**

Las infecciones del PD pueden desarrollarse como resultado de úlceras neuropáticas o isquémicas, heridas traumáticas, grietas o fisuras en la piel, u otros defectos en la piel del pie o en el lecho ungueal (96), (97). Así, la infección puede presentarse como una afectación cutánea superficial localizada en el lugar de una lesión preexistente o como una infección de la piel o de estructuras cutáneas más profundas que se ha extendido más allá del lugar del traumatismo local. Estas infecciones pueden extenderse posteriormente a las articulaciones, los huesos y la circulación sistémica (98). Además, suelen ir acompañadas de las manifestaciones cardinales de la inflamación y/o de la presencia de pus en una úlcera o en el tracto sinusal (99). Sin embargo, estos signos locales de infección pueden no ser evidentes en todos los casos. Las infecciones pueden no manifestarse con calor y eritema en el marco de una isquemia grave. Los diabéticos con NDP pueden tener disminuida la sensibilidad en la zona afectada y, por lo tanto, pueden no darse cuenta de que hay una infección. En estos casos, la infección puede progresar hasta afectar a tejidos más profundos antes de que el paciente busque atención clínica.

Otros signos locales que pueden estar presentes en las infecciones del PD incluyen drenaje no purulento, tejido de granulación friable y socavación de los bordes de la herida (96). En las infecciones necrotizantes pueden aparecer bullas cutáneas, gas en los tejidos blandos, decoloración de la piel o mal olor. Los hallazgos de gangrena, isquemia grave o necrosis tisular pueden denotar la presencia de una infección que ponga en peligro la extremidad. La presencia de signos sistémicos como la fiebre, los escalofríos, la hipotensión y la taquicardia indica una mayor gravedad de la infección.

La osteomielitis puede producirse en el contexto de una herida de PD con o sin evidencia de infección local de los tejidos blandos. Las características clínicas asociadas a la osteomielitis subyacente en pacientes con úlceras en el PD incluyen un tamaño de la úlcera  $>2\text{cm}^2$  y una profundidad que permita la exposición visible o la capacidad de palpación del hueso (100), (101), (102). La presencia de un dedo "salchicha", con eritema y edema sin fóvea que oblitera el contorno normal del dígito, también se ha asociado a esta (103). Aunque no es específica ni muy sensible, el hallazgo de una VSG  $\geq 70$ ,

aumenta la probabilidad clínica de que exista osteomielitis. En las radiografías simples, los hallazgos característicos incluyen erosión cortical, reacción perióstica, lucencia mixta y esclerosis (96), (101). A menudo también hay evidencia de inflamación de los tejidos blandos. Sin embargo, las radiografías pueden ser normales o presentar sólo hallazgos sutiles e inespecíficos en las primeras fases de la infección. Los hallazgos de la RMN incluyen destrucción cortical, edema de la médula ósea e inflamación de los tejidos blandos.

### 1.3.2. Tratamiento

La terapia antibiótica se basa en la extensión de la infección del pie, los patógenos esperados y la presencia de EAP (*Tabla 1*). Se recomienda la hospitalización con terapia antibiótica parenteral cuando la infección penetra hasta la fascia profunda con o sin la presencia de pulsos pedales. Se debe suponer que los pacientes con úlceras crónicas, tratamiento antibiótico previo e infección recurrente tienen una infección por SARM y se debe instaurar un tratamiento empírico.

Extensión de la lesión	Patógenos	Tratamiento antibiótico
Úlcera superficial sin infección	Flora cutánea colonizadora	Sin terapia antibiótica
Úlcera superficial con <2cm de inflamación; pulsos pedales presentes	<i>Estafilococo Aureus</i> (suponer SARM) <i>Streptococo</i> sp. (predomina <i>S. pyogenes</i> )	Trimetoprim/sulfametoxazol o minociclina, o amoxicilina/clavulánico; más linezolid oral
Úlcera con >2cm de inflamación con extensión a fascia; pulsos pedales presentes	Como lo anterior, más coliformes	Trimetoprim/sulfametoxazol más amoxicilina/ácido clavulánico; más linezolid o clindamicina o ciprofloxacino o levofloxacina; más linezolid oral
Inflamación local extensa más toxicidad sistémica o úlcera/gangrena con penetración de la fascia y ausencia de pulsos pedales	Como lo anterior más bacterias anaerobias	Vancomicina o daptomicina más piperacilina/tazobactam o imipenem cilastatina o meropenem Sólo SASM: ampicilina/sulbactam; o cefepime o linezolid o vancomicina más ciprofloxacina o levofloxacino o aztreonam. Si se sospecha de especies clostridiales o gangrena gaseosa, añadir penicilina G y/o clindamicina intravenosa

*Tabla 1: Tratamiento antibiótico empírico para la infección del PD (20).*

El eritema de los tejidos blandos, la hinchazón con gangrena cutánea suprayacente, indican una infección del espacio profundo y la necesidad de una exploración quirúrgica en el quirófano para el drenaje del absceso, el desbridamiento del tejido necrótico y, si es necesario, la resección del hueso o la amputación del dedo para establecer un drenaje abierto de los planos del tejido infectado. Las heridas deben dejarse abiertas y pueden requerir un desbridamiento de la herida en serie para lograr el control de una infección invasiva del pie. Debe realizarse un cultivo de los tejidos profundos para orientar el tratamiento antibiótico.

En los pacientes que presentan eritema e hinchazón, pero la respuesta clínica a la terapia antibiótica no es evidente en un plazo de 24-36 horas, se debe realizar un diagnóstico por imagen adicional, como una RMN, para excluir la presencia de una infección del espacio profundo o una osteomielitis. En el caso de las infecciones avanzadas del pie con espacios articulares expuestos o dedos gangrenados, es necesario un desbridamiento quirúrgico rápido, incluida la amputación del dedo del pie y del metatarso correspondiente, para drenar adecuadamente la infección y facilitar el desbridamiento del tejido. En ocasiones, puede ser necesaria la desarticulación del tobillo para eliminar el pie séptico cuando la exploración quirúrgica confirma una infección invasiva que afecta al pie medio y trasero. Estos pacientes suelen presentar un shock séptico que requiere la monitorización de la unidad de cuidados intensivos, la reanimación con líquidos, la infusión de insulina para controlar la hiperglucemia y una terapia antibiótica de amplio espectro que incluya la cobertura de anaerobios (20).

#### **1.4. PIE DIABÉTICO**

##### **1.4.1. Diagnóstico**

La evaluación de un paciente con sospecha de infección del PD implica tres pasos clave: determinar la extensión y la gravedad de la infección, identificar los factores subyacentes que predisponen y favorecen la infección, y evaluar la etiología microbiana.

La historia clínica debe centrarse en los detalles relacionados con el traumatismo reciente, la duración de la(s) lesión(es) actual(es), los síntomas sistémicos asociados y el tratamiento previo, si lo hay. Deben anotarse los factores mecánicos que puedan predisponer a la formación de una úlcera, y debe evaluarse el historial de control de la glucemia. También debe anotarse cuidadosamente la evidencia de toxicidad sistémica.

El examen clínico debe señalar la localización de las lesiones, la extensión de la infección y si el hueso es visible o palpable. Aunque la osteomielitis es muy probable si el hueso es visible, puede estar presente en ausencia de tales hallazgos. Este debe incluir también una evaluación neurológica que documente el grado de pérdida sensorial, así como una evaluación vascular de la presencia y gravedad de la insuficiencia arterial y/o venosa.

La evaluación de laboratorio debe incluir un recuento sanguíneo completo, así como la medición de la glucosa en sangre, los electrolitos y la función renal. Los marcadores inflamatorios iniciales y posteriores, como la VSG y la PCR, pueden ser útiles para controlar la respuesta al tratamiento (104). Algunos estudios, aunque no todos, han sugerido que la procalcitonina, un nuevo marcador inflamatorio, también puede ser

útil si se dispone de instalaciones de laboratorio que analicen esta sustancia a nivel local; es necesario seguir investigando para determinar la utilidad clínica de este ensayo (105).

La evaluación inicial debe incluir radiografías convencionales para evaluar la deformidad ósea, los cuerpos extraños y el gas en el tejido blando. En determinados casos, puede realizarse una RMN para evaluar mejor las anomalías de los tejidos blandos y la osteomielitis.

Deben obtenerse cultivos aeróbicos y anaeróbicos de tejidos profundos o biopsias óseas en el momento del desbridamiento si se sospecha una infección de tejidos profundos o una osteomielitis.

Si se justifica la intervención quirúrgica para el tratamiento de la infección, es importante la evaluación neurológica y/o vascular para determinar el alcance de la intervención quirúrgica.

Hay varios factores de riesgo que predicen la aparición de úlceras y amputaciones. El reconocimiento y la gestión temprana de los mismos es importante para reducir la morbilidad de las úlceras del pie. La mayoría son fácilmente identificables a partir de la historia clínica o la exploración física. Los más importantes son (10), (18), (19), (106): ulceración previa del pie, NDP, deformidad del pie y EAP. Como se menciona previamente en el tratamiento de la EAP, los i-SGLT2 pueden asociarse a un mayor riesgo de amputación, según el aumento del riesgo observado con canagliflozina en un gran ensayo clínico aleatorizado (89). De esta forma, evitamos el uso de i-SGLT2 en pacientes con mayor riesgo de úlceras de PD.

Existen varios sistemas de clasificación del riesgo diseñados para predecir la úlcera del pie en pacientes con DM. La clasificación del riesgo puede utilizarse para diseñar estrategias de prevención y seguimiento (*Tabla 2*). Un sistema, desarrollado por el Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético, estratifica a los pacientes de la siguiente manera (107).

Riesgo	Características	Frecuencia de inspección
Bajo riesgo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables	Anual
Riesgo aumentado	Neuropatía, ausencia de pulsos y otro factor de riesgo	Cada 3-6 meses (visitas de control)
Alto riesgo	Neuropatía o pulsos ausentes junto a la deformidad o cambios en la piel o úlcera previa	Cada 1-3 meses
Pie ulcerado		Tratamiento individualizado, posible derivación

*Tabla 2: Sistema de clasificación de riesgo (107).*

### 1.4.2. Clasificación de las úlceras

El primer paso en el tratamiento de las úlceras del PD es evaluar, graduar y clasificar la úlcera. La clasificación se basa en la evaluación clínica de la extensión y la profundidad de la úlcera y la presencia de infección o isquemia, que determinan la naturaleza y la intensidad del tratamiento.

#### Sistema de la Universidad de Texas

La Universidad de Texas (UT, San Antonio), en Estados Unidos, introdujo un sistema de clasificación clínica de las heridas del PD que evalúa la profundidad de la herida, la presencia de infección y la EAP para cada categoría de la evaluación de la herida (108). Fue la primera clasificación de úlceras de PD que se validó (109).

Estadio	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o postulcerosas completamente epitelizadas	Úlcera de espesor total que no afecta al tendón, la cápsula o el hueso	Afectación tendinosa o capsular sin hueso palpable	Hueso palpable
B	Infectada			
C	Isquémica			
D	Infectada e isquémica			

*Tabla 3: Sistema de la Universidad de Texas (108).*

#### Clasificación Wifl: Wound, Ischemia and foot Infection

Para proporcionar una evaluación más cuantitativa de la EAP como factor predictivo y contribuyente a la patología de las extremidades inferiores, la Sociedad de Cirugía Vascular ha propuesto dicha clasificación. Las puntuaciones se asignan sobre la base de "ninguno/leve/moderado/grave (0/1/2/3)" utilizando múltiples criterios especificados en las mismas categorías fundamentales que el sistema de la Universidad de Texas. Este sistema de "extremidades amenazadas" incluye, en particular, medidas y criterios más detallados para clasificar el estado vascular. Ha sido validado en cuatro estudios distintos y resulta prometedor como medio pragmático para evaluar la probabilidad de morbilidad en las extremidades de riesgo. Las puntuaciones cuantitativas de estas categorías individuales pueden ayudar a identificar la importancia relativa de los diversos factores que subyacen al riesgo de una extremidad en un momento dado. Al aplicar el sistema Wifl, se recomienda considerar a los pacientes diabéticos y no diabéticos en categorías separadas y anotar adicionalmente la presencia o ausencia de neuropatía en los pacientes con DM (110).

## Clasificación de Wagner

Se basa únicamente en la evaluación clínica (profundidad de la úlcera y presencia de necrosis) y no tiene en cuenta la variabilidad del estado vascular del pie. Ha dejado de utilizarse de forma generalizada debido a la falta de especificidad para describir la profundidad, la infección y la isquemia coexistentes (111).

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas metatarsianas prominentes, dedos en garra, deformidades óseas
1	Úlceras superficiales	Destrucción total del espesor de la piel
2	Úlceras profundas	Penetra en la piel, grasa ligamentos, pero sin afectar al hueso, infectada
3	Úlceras profundas más absceso	Extensa, profunda, secreción y mal olor
4	Gangrena limitada	Necrosis de parte del pie
5	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos

*Tabla 4: Clasificación de Wagner (111).*

## Sistema PEDIS

El Grupo Internacional de Trabajo sobre el Pie Diabético propuso clasificar todas las úlceras según las siguientes categorías: perfusión, extensión, profundidad, infección y sensibilidad (PEDIS). El sistema PEDIS se utiliza principalmente con fines de investigación.

### 1.4.3. Cuidados locales de las úlceras

El desbridamiento del tejido necrótico es importante para la curación de la úlcera (112), a pesar de que la frecuencia de la evaluación y los cuidados adecuados pueden contribuir más a la curación de la herida que el tipo de desbridamiento (cortante, enzimático, autolítico, mecánico y biológico) para la úlcera del PD. El desbridamiento cortante es el método más utilizado e implica el uso de un bisturí o unas tijeras para eliminar el tejido necrótico. El desbridamiento enzimático (aplicación tópica de enzimas proteolíticas como la colagenasa) puede ser más apropiado en determinados contextos (p. ej., enfermedad vascular extensa que no está bajo el control del equipo). El desbridamiento autolítico puede ser una buena opción en pacientes con úlceras dolorosas, utilizando un apósito semioclusivo u oclusivo para cubrir la úlcera de modo que el tejido necrótico sea digerido por las enzimas normalmente presentes en el tejido de la herida (113).

La terapia larvaria se ha utilizado en algunas clínicas especializadas en pacientes de alto riesgo como complemento del desbridamiento quirúrgico en serie. Parece que se obtienen beneficios con varios días de terapia dirigida (114).

Tras el desbridamiento, las úlceras deben mantenerse limpias y húmedas, pero sin exceso de líquidos. Los apósitos deben seleccionarse en función de las características de la úlcera, como la extensión del exudado, la desecación o el tejido necrótico. Algunos apósitos simplemente proporcionan protección, mientras que otros promueven la hidratación de la herida o evitan el exceso de humedad. Los apósitos salinos húmedos y secos se utilizan con frecuencia, pero pueden eliminar tanto el tejido no viable como el viable y pueden dar lugar a una herida seca. Otros apósitos están impregnados de agentes antimicrobianos para prevenir la infección y mejorar la cicatrización de la úlcera. Para el tratamiento de las úlceras del pie en pacientes con DM, no existen pruebas de alta calidad que sugieran diferencias significativas en los resultados de la cicatrización de las heridas al comparar los distintos tipos de apósitos (115).

### **Terapia de presión negativa para heridas**

Se sugiere para heridas abiertas extensas tras el desbridamiento por infección y necrosis, o tras una amputación parcial del pie, siempre que no haya tejido necrótico residual u osteomielitis (116). También llamada VAC, consiste en la aplicación de una presión subatmosférica controlada en la superficie de la úlcera. Esta terapia mejora la cicatrización al aumentar la perfusión de la herida, reducir el edema, disminuir la carga bacteriana local y aumentar la formación de tejido de granulación. Además, parece mejorar la cicatrización de las heridas posteriores a la cirugía del PD (117), disminuye la duración de la hospitalización, las tasas de complicaciones y los costes sanitarios (118). Entre los cinco ensayos de una revisión sistemática, el VAC aumentó significativamente la probabilidad de curación de la úlcera del pie en comparación con los apósitos (RR 1,40; IC del 95%: 1,14-1,72) (117). En tres ensayos, el VAC redujo el riesgo de amputación (RR 0,33; IC del 95%: 0,15-0,70). No hubo ningún efecto sobre la recurrencia de la úlcera.

### **Injertos y sustitutos cutáneos**

Los injertos de piel humana y los sustitutos cutáneos de bioingeniería (p. ej., Dermagraft, Apligraf, TheraSkin, Graftskin, EpiFix, Zelen, Graftjacket, Hyalograft 3D, Kaloderm, OrCel) se han estudiado en individuos con úlceras plantares diabéticas crónicas no infectadas y no isquémicas. Una revisión sistemática identificó 17 ensayos que utilizaban injertos o sustitutos cutáneos para el tratamiento de las úlceras del PD (119). La incidencia del cierre completo de las úlceras del PD mejoró significativamente para los injertos o sustitutos de piel en comparación con la atención estándar (RR 1,55; IC del 95%: 1,30-1,85). En dos ensayos, no hubo diferencias significativas para la recurrencia de la úlcera. En base a cuatro ensayos que compararon directamente dos productos, no se encontró que ningún tipo específico de injerto o sustituto de piel fuera superior a otro. Entre dos ensayos que informaron la incidencia de amputaciones de miembros inferiores, los injertos y sustitutos de piel también se asociaron con un riesgo significativamente menor de amputación, aunque la reducción del riesgo absoluto de amputación fue pequeña (RR 0,43; IC del 95%: 0,23-0,81; diferencia de riesgo -0,06; IC del 95%: -0,10 a -0,01).



## **Factores de crecimiento**

Los factores de crecimiento tisular promueven la proliferación celular y la angiogénesis y, por lo tanto, mejoran la cicatrización de las úlceras. En un metaanálisis de 12 ensayos, el uso de cualquier factor de crecimiento en comparación con el placebo o ningún factor de crecimiento aumentó significativamente el número de participantes con curación completa de la herida (53% frente al 35%). Los resultados se basaron principalmente en la fórmula de cicatrización de heridas derivada de las plaquetas (64% versus 26%, dos ensayos), y en el factor de crecimiento humano recombinante derivado de las plaquetas (becaplermin; 48% versus 33%, cinco ensayos). No se observaron diferencias claras con respecto a las tasas de amputación, pero sólo se incluyeron dos ensayos en este análisis (120).

## **Oxigenoterapia hiperbárica**

Un análisis conjunto encontró una mejora significativa en la cicatrización de las heridas (OR 9,99; IC del 95%: 3,97-25,1) y una disminución del riesgo de amputación (OR 0,24; IC del 95%: 0,14-0,43) para la oxigenoterapia hiperbárica (121). Como ejemplo de estos efectos, en uno de los ensayos más amplios que incluyó a 70 pacientes con úlceras isquémicas graves en los pies, la tasa de amputación fue del 9% en el grupo de tratamiento y del 33% en el de control (122). En otro ensayo que incluyó a 94 pacientes, hubo un número significativamente mayor de heridas que se curaron completamente en el grupo de oxigenoterapia hiperbárica en comparación con el grupo de placebo (52% frente a 29%) (123). Sin embargo, en una cohorte longitudinal posterior de 6259 pacientes con úlceras de PD, el uso de dicha terapia no dio lugar a una mejor cicatrización de las heridas, y las tasas de amputación fueron similares a las de quienes no recibieron la misma (124).

## **Oxigenoterapia tópica**

Puede estar asociada a una mejor cicatrización de las úlceras del PD. Esta terapia implica la administración local de oxígeno y parece mejorar la epitelización mediante la regulación de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y la síntesis de colágeno, mejorando la deposición general de la matriz y alterando la ecología del microbioma (125). Varios ensayos aleatorios, doblemente ciegos y controlados, respaldan el uso de esta terapia, incluido un estudio multinacional que incluyó a 220 sujetos, que informó de una tasa de curación 4,5 veces mayor en los que recibieron oxigenoterapia tópica activa en casa en comparación con el placebo (126).

## **Terapia de ondas de choque**

Consiste en el tratamiento mediante una sonda manual para administrar pulsos de alta energía localmente a la herida, aumentando así la perfusión local y la angiogénesis, alterando la biopelícula y pudiendo aumentar los factores de crecimiento. Ensayos observacionales y pequeños ensayos aleatorios sugieren que el tratamiento con ondas de choque puede mejorar la cicatrización de las úlceras crónicas del PD (127), (128).

## Otros

La terapia de luz de bajo nivel utiliza láseres de baja potencia o diodos emisores de luz para alterar la función celular y las vías moleculares. Una revisión sistemática identificó cuatro ensayos aleatorios que incluían a 131 pacientes que comparaban la fototerapia de baja intensidad con la fototerapia no terapéutica o el tratamiento simulado para el tratamiento de las úlceras del PD (129), (130), (131). Cada uno de los ensayos demostró resultados beneficiosos para el tratamiento con luz sin eventos adversos; sin embargo, se observaron muchas limitaciones con estos ensayos generalmente pequeños. En una revisión separada, para otras formas de energía, como la estimulación eléctrica, los ultrasonidos, la terapia normotérmica, la magnetoterapia y la terapia láser, no hubo pruebas convincentes de un beneficio claro (132).

### 1.4.4. Tratamiento de las úlceras

#### Ulceración neuropática

La úlcera del PD puede estar causada por una neuropatía, una isquemia o ambas etiologías. Cuando se confirma que la circulación arterial es normal mediante la palpación del pulso pedal y la medición de la presión, el tratamiento de la úlcera neuropática incluye el desbridamiento del tejido no viable y el callo, los antibióticos si hay inflamación y la descarga de la presión de la piel. El tratamiento es específico para cada zona, con técnicas de descarga adaptadas para evitar las zonas focales de alta presión al caminar utilizando plantillas ortopédicas especialmente formadas, un andador Aircast, una bota Bledsoe o una escayola de contacto total. En el caso de las úlceras neuropáticas en la superficie plantar del pie, la cabeza del metatarso suele ser la culpable, y la curación en este lugar puede requerir la resección de la articulación metatarsofalángica mediante una incisión ventral para eliminar el hueso que sobresale y lograr la curación de la piel. Puede requerir tres meses de terapia de descarga para lograr la curación, y más tiempo en el paciente incumplidor. Cuando la cicatrización no progresa, según la evaluación seriada del tamaño y la profundidad de la úlcera, los pacientes deben volver a ser evaluados para una intervención quirúrgica que permita conseguir una superficie plantar más funcional que soporte el peso.

#### Amputación

La ulceración dorsal de la piel en un dedo en martillo o la osteomielitis que afecta a un dígito puede requerir la amputación de este si no se produce una curación rápida. La amputación digito-metatarsal para la úlcera neuropática se realiza para redistribuir la presión de la superficie plantar a un área mayor y se utiliza junto con zapatos ortopédicos recetados para prevenir la recurrencia. Pueden ser necesarias amputaciones del pie más proximales (transmetatarsal, transtarsal) para tratar una infección avanzada del espacio plantar o tras una revascularización en pacientes que presentan gangrena del antepié por isquemia. La presión sistólica del tobillo  $>100\text{mmHg}$  y/o la presión de los dedos  $>50\text{mmHg}$  tienen un valor predictivo positivo del 80% para la curación de las amputaciones del mediopié, pero las tasas de curación disminuyen en el diabético con enfermedad renal terminal. Las medidas agresivas para la recuperación del pie están justificadas en los pacientes diabéticos, ya que es posible una tasa de

deambulaci3n del 90% y una tasa de recuperaci3n de la extremidad del 60% al 70% a los cinco a1os tras una amputaci3n transmetatarsal o del mediopi3 (LeFranc, Chopart). Es esencial realizar una tendolisis de Aquiles adyacente para evitar el desarrollo de una deformidad equina y los pacientes deambulan utilizando una 3rtesis, un zapato acolchado y una tobillera o una pr3tesis bivalva.

En los diab3ticos con un colapso 3seo total del tobillo y el arco, o una deformidad avanzada del pie de Charcot que implique a los huesos del tarso con una ulceraci3n que no cicatriza, debe recomendarse una amputaci3n por debajo de la rodilla. En determinados diab3ticos, puede ser posible la reconstrucci3n del arco o del mediopi3/tobillo.

### **Ulceraci3n isqu3mica o gangrena**

En general, todos los pacientes con lesiones en el pie y pruebas vasculares que demuestren una presi3n en el tobillo <100mmHg o en los dedos <55mmHg deben someterse a estudios de imagen arterial para identificar una lesi3n oclusiva susceptible de intervenci3n endovascular o quir3rgica. Casi todos los pacientes son candidatos a una intervenci3n arterial mediante t3cnicas endovasculares avanzadas, incluida la recanalizaci3n de la oclusi3n arterial cr3nica, la angioplastia de las arterias tibiales infrageniculadas o el injerto de bypass en las arterias tibiales o pedales. A menudo estos servicios s3lo est3n disponibles en centros vasculares de referencia terciaria. Cuando se requiere un injerto de derivaci3n, debe utilizarse un conducto venoso aut3geno. Se puede esperar que el pie se salve en m3s del 90% de los diab3ticos que requieren una intervenci3n arterial concomitante y una amputaci3n menor del pie con fracaso relacionado con la trombosis del injerto o del lugar de la angioplastia, la infecci3n recurrente del pie o la isquemia persistente del antepi3. En ausencia de enfermedad renal terminal, los resultados tras la intervenci3n arterial son similares en pacientes diab3ticos y no diab3ticos (20).

#### **1.4.5. Prevenci3n de las 3lceras**

Es imprescindible un enfoque multidisciplinar que incluya evaluaciones anuales (a intervalos de 3 meses en pacientes de alto riesgo) a los m3dicos de atenci3n primaria, a un pod3logo o a un especialista vascular para evaluar la perfusi3n arterial. El diab3tico con NDP debe ser instruido para realizar un autoexamen rutinario de la piel y el pie, y ser educado en la higiene de la piel y el uso del calzado. La autoexploraci3n y la educaci3n son la piedra angular de un programa de vigilancia preventiva. Los diab3ticos con NDP, deformidad del pie, ausencia de pulsos pedales o presi3n en los dedos <40mmHg, ulceraci3n previa y que tienen un alto riesgo de desarrollar una afecci3n del PD se beneficiar3an de un programa multidisciplinar de atenci3n al PD.

Entre las actividades preventivas destacan el abandono del h3bito tab3quico, evitar las actividades que puedan lesionar los pies (caminar descalzo, hacer uso de almohadillas t3rmicas o bolsas de agua caliente en los pies, meterse en un ba1o caliente antes de comprobar la temperatura), recortar las u1as de forma recta evitando cortarlas por los lados o demasiado cortas, hacer uso de una lima de u1as para eliminar los bordes afilados y as3 evitar que se claven en la piel, y no cortar nunca las cut3culas.

El paciente debe acudir a un podólogo en el caso de que necesite tratamiento para una uña encarnada o un callo. Además, los pies deben secarse bien, prestando especial atención a los espacios entre los dedos. Es muy importante que se compruebe toda la superficie de ambos pies para ver si hay roturas, ampollas, hinchazón o enrojecimiento de la piel, incluso entre los dedos y debajo de ellos, donde el daño puede no ser fácilmente visible.

Se debe hacer uso de calcetines de algodón los cuales se deben cambiar todos los días. El calzado debe ser cómodo, pero no apretado, con una puntera ancha, estrenándolo gradualmente para evitar la aparición de ampollas. Las plantillas también pueden ayudar a amortiguar los pasos y reducir la presión en las plantas de los pies.

La comprobación de las complicaciones relacionadas con los pies debería ser una parte rutinaria de la mayoría de las visitas médicas; sin embargo, a veces se pasa por alto, por lo que no se debe dudar en pedir al médico de atención primaria una revisión de los pies al menos una vez al año y con más frecuencia si se ha notado algún cambio.

En una revisión sistemática de las intervenciones de prevención de las úlceras del pie, había pocos datos que evaluaran la prevención de una primera úlcera del pie (133). Para la prevención de las úlceras recurrentes, el calzado personalizado para reducir la presión plantar y las mediciones diarias de la temperatura de la piel del pie con la consiguiente acción preventiva mostraron algunos beneficios. En un informe, por ejemplo, el uso de calzado personalizado redujo el desarrollo de una úlcera de pie recurrente del 58% al 28% durante un año de seguimiento (134).

Además de las medidas de cuidado de los pies descritas anteriormente, existen diversas tecnologías nuevas que utilizan sensores de presión, mediciones de temperatura y telemetría para controlar a los pacientes de muy alto riesgo y que pueden ayudar a la detección precoz y la prevención. La monitorización de la temperatura consiste en medir diariamente o dos veces al día la temperatura de la superficie de la piel con un termómetro equipado con un sensor táctil. Si se detecta una diferencia de temperatura (elevación) entre el lugar del pie derecho y el izquierdo, se indica a los pacientes que reduzcan su actividad hasta que la temperatura se normalice. No está claro si el beneficio de la monitorización de la temperatura está relacionado específicamente con la monitorización o con la mayor atención al cuidado de los pies de quienes la realizan. Se necesitan más estudios de eficacia y viabilidad antes de poder recomendar la monitorización de la temperatura en el hogar para reducir el riesgo de úlceras en los pies (135), (136).

## **2. OBJETIVOS**

Dentro del Estudio y análisis de las características epidemiológicas del PD en el área sanitaria 1 y comunidad autónoma de Cantabria, así como del perfil bioquímico, metabólico, microbiológico, vascular y funcional, se estudió una cohorte prospectiva de 37 pacientes ingresados consecutivamente en la Unidad Hospitalaria del servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) durante el año 2020. Este ha sido el año clave en la pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2, que ha interrumpido durante un tiempo la continuidad y cuidados asistenciales periódicos y sistemáticos protocolizados para esta patología. Por dicha razón, el tratamiento del PD durante este período ha sido fundamentalmente hospitalario y refleja la punta del iceberg de los procesos más graves que no han podido demorarse en el tiempo.

El análisis clínico de estos pacientes ingresados muestra los determinantes de la enfermedad y pronóstico de las lesiones del PD. Al mismo tiempo este año es un modelo que permite evaluar el comportamiento de los diferentes niveles asistenciales en situaciones de pandemia y encontrar mecanismos o protocolos de actuación ante casos similares o ruptura de la continuidad asistencial, como pueden ser desastres naturales o nuevas pandemias que afecten a grandes masas de población. El estudio de la DM y sus características permite determinar acciones preventivas años antes del desarrollo de sus complicaciones.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Inicialmente se estudió la prevalencia y características demográficas de la población con DM en España y Cantabria, teniendo en cuenta los últimos datos publicados y las estadísticas oficiales. Se realizó un estudio observacional, con seguimiento, de base individual, es decir, un estudio de cohorte prospectiva de los 37 pacientes ingresados. Estos fueron sometidos a los procedimientos diagnósticos y tratamiento habituales en el servicio de Endocrinología y en colaboración con los servicios de Traumatología y Cirugía Vascular.

Todos los pacientes prestaron su consentimiento para ser evaluados y obtener su información para el estudio de su proceso.

Los datos clínicos y complementarios han sido recogidos y evaluados mediante técnicas de estadística descriptiva y análisis de correlaciones a través del paquete estadístico incluido en el programa Excel de Microsoft.

## **4. RESULTADOS**

### **Importancia de la DM y el PD en Cantabria y España**

La población en Cantabria es de aproximadamente 580.000 habitantes, de los cuales 477.273 son mayores de 20 años, un 6% de ellos diagnosticados de DM. Por otra parte, de entre los 234.955 habitantes mayores de 40 años, la incidencia de DM es fundamentalmente de tipo 2. A su vez, la prevalencia de NDP en DM tipo 2 es mayor del 80% y aunque la prevalencia de complicaciones clínicas del PD no es bien conocida, se estima una incidencia anual del 2% globalmente y entre el 3%-13% en Estados Unidos,

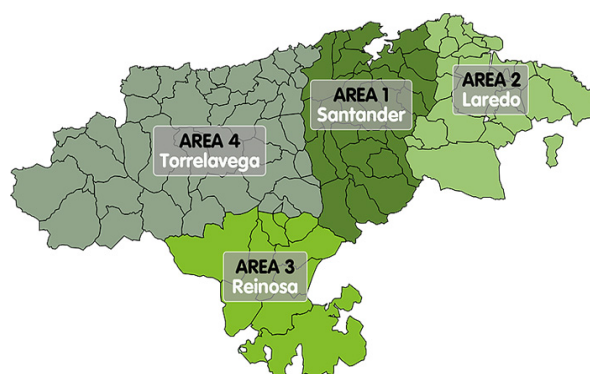
con una media de 6,4%. La prevalencia es mayor en hombres que en mujeres y mayor en DM tipo 2 que en tipo 1. Como consecuencia, los pacientes con EAP tienen un aumento del riesgo de amputación, y de evento cardiovascular. Los datos de prevalencia de DM se muestran en la *Tabla 5*.

	IDF, atlas internacional de la prevalencia de DM	Di@better (España) SIMETAP-DM	Cantabria (Encuesta poblacional)
<b>DM</b>	9,3 %	13,6-12,5%	6,5%
<b>EAP EN DM</b>	20% en mayores de 40 años. 50% asintomática	7% prevalencia vs 1% en población control	N/A
<b>Incidencia anual de úlceras en PD</b>	2%		920 pacientes/año (2019)
<b>Nº de consultas en la Unidad de PD, año 2020</b>	N/A	N/A	234 nuevas 2858 sucesivas

*Tabla 5: Prevalencia de la DM global, en España y en Cantabria.*

### Demografía de la población a estudio

Se estudió durante el año 2020 a los pacientes que consecutivamente acudieron al HUMV y que necesitaron ingreso hospitalario en el servicio de Endocrinología. Pertenecen al área de Santander y Laredo, que es el área al que pertenece dicho hospital (*Figura 1*). Las características de los pacientes se reflejan en la *Tabla 6*.



*Figura 1: Mapa sanitario de Cantabria. Disponible en: <https://saludcantabria.es/index.php/areas-y-zonas-basicas-de-salud>.*

Características	
Área 1	314.255 habitantes
Área 2	94.396 habitantes
Muestra	37 pacientes
Género	28 varones, 9 mujeres
Edad	62,7 $\pm$ 13,86

*Tabla 6: Características de los pacientes al ingreso y área de procedencia.*

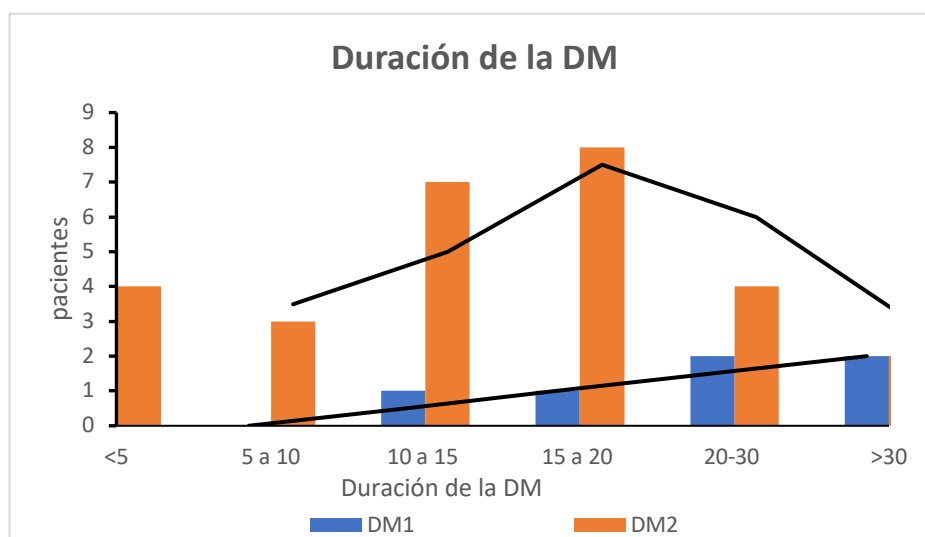
### Características clínicas de los pacientes al ingreso hospitalario

El Estudio se realizó en los 37 pacientes que ingresaron de manera consecutiva en el servicio de Endocrinología por PD o úlcera en miembro inferior en el año 2020.

Características	Pacientes
DM tipo 2	78,4%
DM tipo 1	21,6%
HTA	86%
Fumador activo	27%
NDP	45%
EAP	85% (50% arteriografía)
i-SGLT2	13%
IRC (FG <60)	60%
Retinopatía	60%
HbA1c	7,5 $\pm$ 1,38
TAG	134 $\pm$ 52,07
Colesterol total	72 $\pm$ 35
HDL	41,6 $\pm$ 16,7
PCR	12,7 $\pm$ 8,3

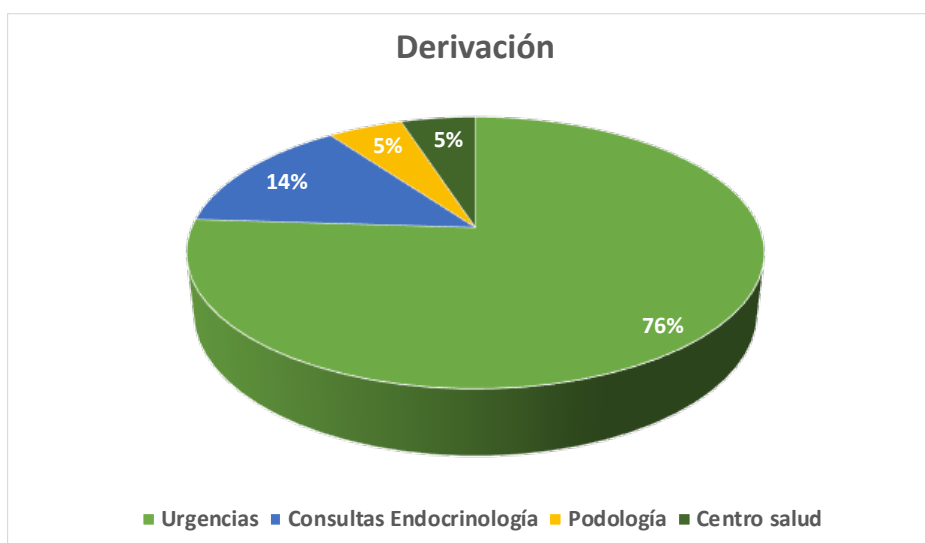
*Tabla 7: Características clínicas de los pacientes y factores de riesgo en el PD.*

Observamos que están presentes casi todos los FRCV, y que los pacientes están en tratamiento, cerca del nivel objetivo, de cada uno de estos factores. La prevalencia de NDP es baja en relación con lo esperable (cercano al 100%), basándonos en criterios clínicos y en estudios electrofisiológicos. En el momento diagnóstico del PD complicado, observamos que los pacientes con DM tipo 2 han tenido un tiempo de evolución de la enfermedad corto, más frecuentemente inferior a 10 años, comparado con los pacientes con DM tipo 1 en los que suele aparecer a partir de los 20 años de evolución (*Figura 2*).



*Figura 2: Duración de la DM tipo 2 y DM tipo 1 al diagnóstico de PD complicado.*

Teniendo en cuenta que el año 2020 ha sido un año de pandemia de enfermedad Covid-19, el acceso a la consulta habitual está más limitada, esto ha hecho que la mayoría de nuestros pacientes hayan entrado en el hospital a través de urgencias y no a través de la consulta habitual como se puede observar en la *Figura 3*.



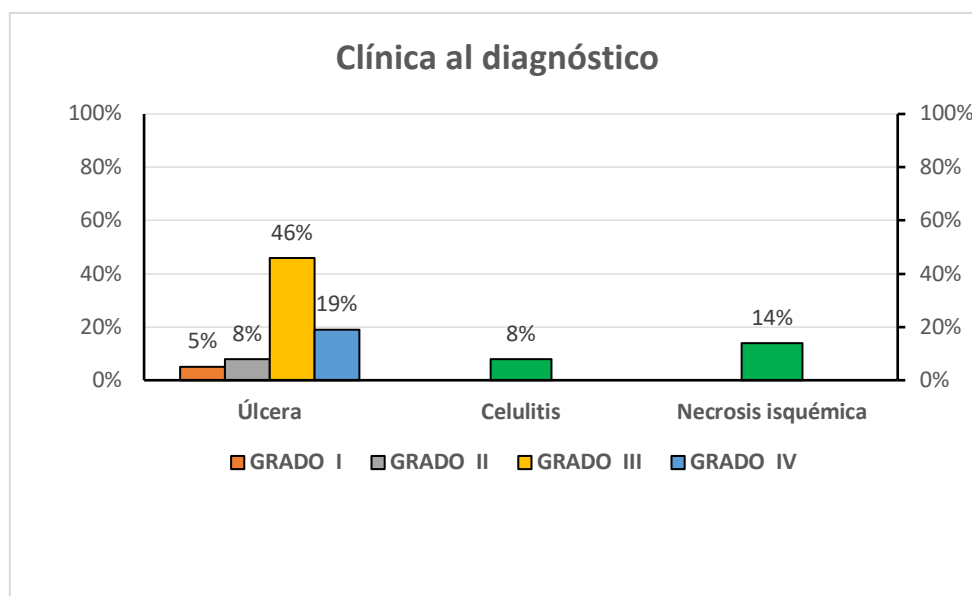
*Figura 3: Procedencia de los pacientes al momento del ingreso hospitalario.*

### **Características clínicas de la lesión o úlcera en el PD complicado**

La úlcera es la clínica lesional predominante al ingreso en el hospital, que afecta al 78% de los pacientes, en la mayoría presenta infección y celulitis acompañantes e incluso síntomas sistémicos de infección. Para la gradación de las úlceras se emplearon los criterios de Wagner, que clasifican en grados, en función de la profundidad,



extensión y presencia de infección y necrosis. El grado 3 de la clasificación de Wagner predomina como presentación en estos pacientes (*Figura 4*) (111).



*Figura 4: Complicaciones en el PD que motivaron el ingreso hospitalario.*

La presencia de infección se basó en la inspección, un cultivo positivo de la muestra de la lesión o la presencia de osteomielitis. Para el diagnóstico de osteomielitis la exploración predominante fue la RMN del pie que se realizó en el 82% de los pacientes. Alternativamente se utilizó la gammagrafía ósea en un 5%. La presencia de osteomielitis se sospecho en todos los pacientes con PCR mayor de 10 y se confirmó mediante los estudios complementarios.

La microbiología de las lesiones se obtuvo mediante una muestra de la lesión con un hisopo estéril después del lavado con suero fisiológico. En pocas ocasiones el resultado microbiológico se obtiene mediante el cultivo de hueso posterior a la amputación quirúrgica. El rendimiento de las muestras para estudio microbiológico, en la identificación de gérmenes causales fue independiente de la presencia de osteomielitis (*Figura 5*).

El agente causal más frecuentemente encontrado en las muestras de la lesión es el *Estafilococo Aureus*. Aproximadamente, el 50% de los casos son meticilin-resistentes. En segundo lugar, la *Pseudomonas Aeruginosa* y otros gérmenes resistentes se ha detectado con relativa frecuencia (*Figura 6*). Estos hallazgos microbiológicos precisan de un tratamiento antibiótico de amplio espectro o específico de última generación, con el riesgo de aumentar la presión hospitalaria de resistencias múltiples. Todo ello aumenta de forma significativa la aparición de efectos secundarios derivados del tratamiento.

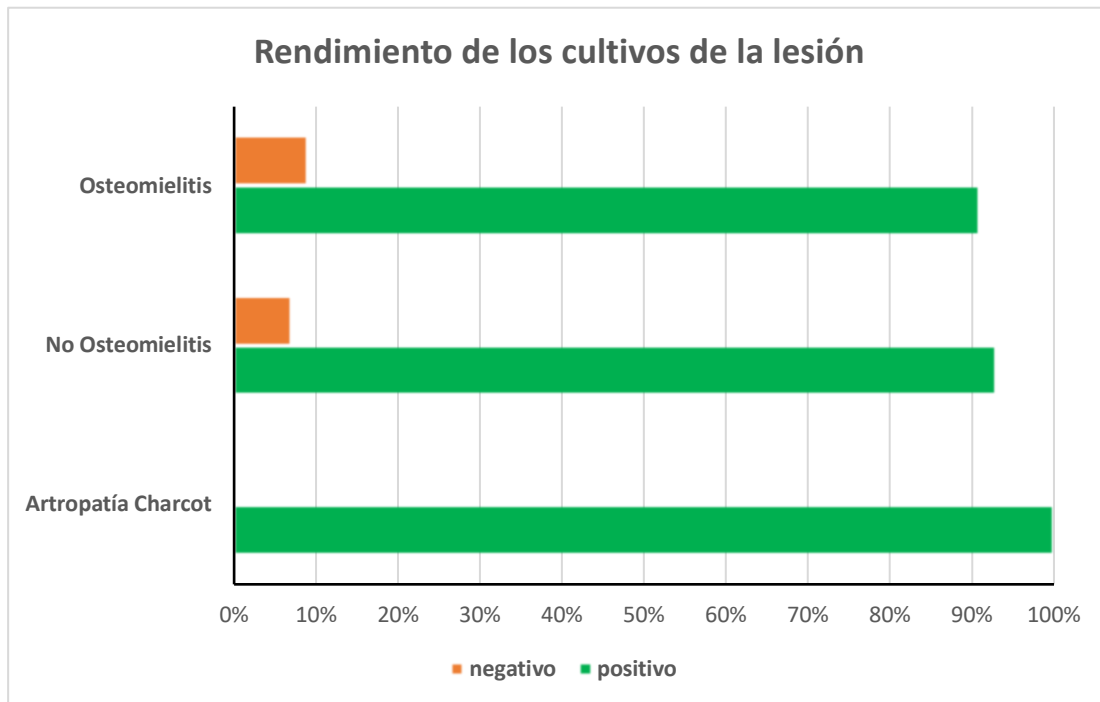


Figura 5: Rendimiento de los cultivos del exudado de las lesiones en función de la presencia de osteomielitis o del diagnóstico de artropatía de Charcot.

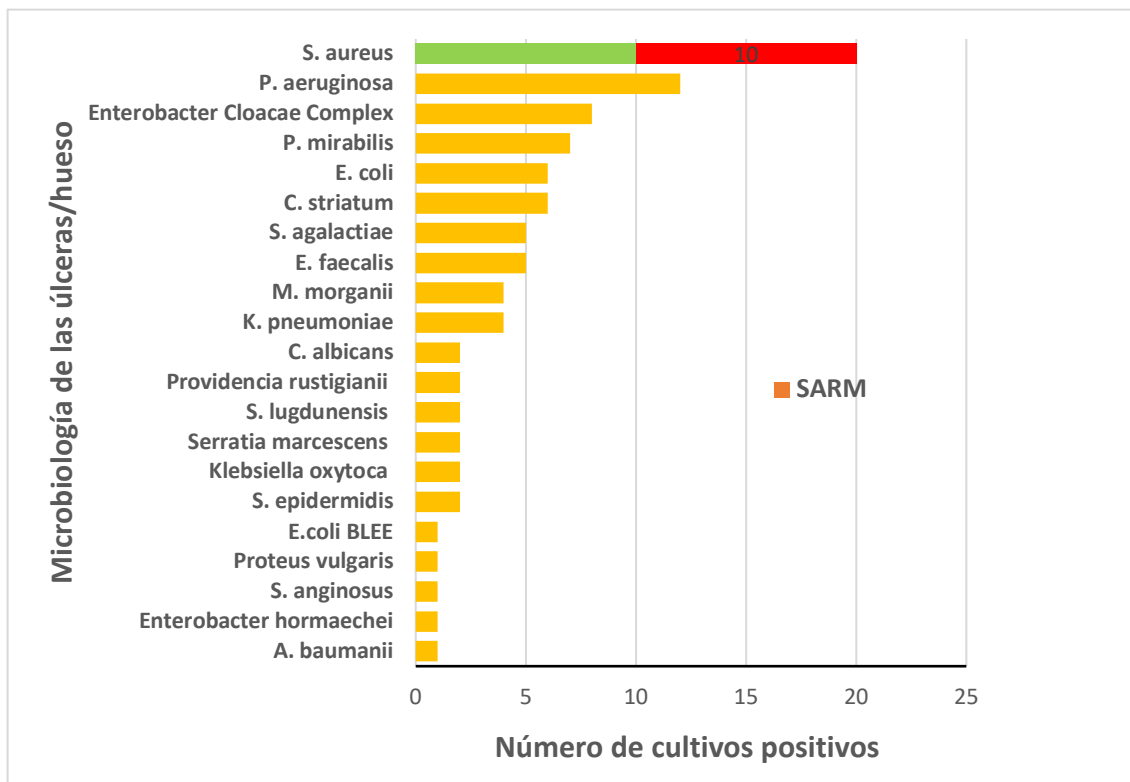
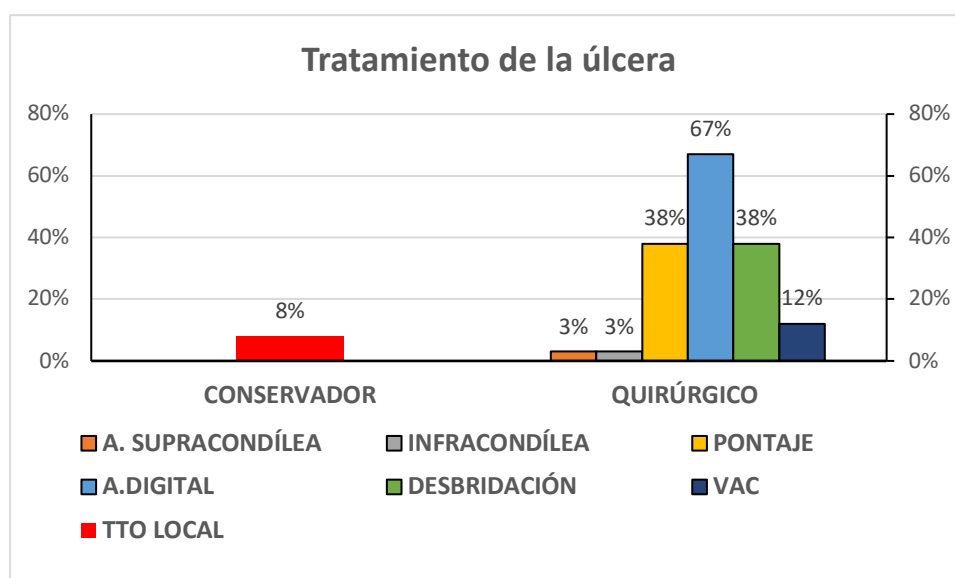


Figura 6: Microbiología de las muestras de exudado de las lesiones cutáneas mediante hisopo o aspiración.

## Tratamiento médico y quirúrgico

En todos los pacientes las medidas generales de cuidados hospitalarios y de prevención de úlceras de presión se instauran inmediatamente dado el encamamiento prolongado para la curación de las lesiones. Igualmente, las medidas nutricionales consecuencia de la úlcera, de la infección crónica y del tratamiento antibiótico. En todos los pacientes se han instaurado todas las medidas de control glucémico y de los factores de riesgo asociados al PD y EAP, que hemos valorado en los párrafos anteriores. Los restos celulares, tejido fibrinoso, desvitalizado, hiperqueratosis y necrosis fueron eliminados por el personal de enfermería ya que forman parte del cuidado general de las úlceras en nuestro hospital. Cuando no ha sido posible el desbridamiento mecánico habitual o este ha sido insuficiente se aplicó un tratamiento enzimático local para el desbridamiento químico. En el 92% de los pacientes se requirió tratamiento quirúrgico, el procedimiento más frecuente fue la amputación digital, ya que fue la lesión más frecuentemente encontrada y en la que la presencia de osteomielitis indica la amputación distal (*Figura 7*). La isquemia ha requerido procedimientos de revascularización, lo más habitual es un pontaje o bypass. Otros procedimientos habituales fueron la realización de una angioplastia y la colocación de un stent en algún tronco de los miembros inferiores.



*Figura 7: Porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico y frecuencia de los diferentes procedimientos.*

## 5. DISCUSIÓN

El PD es la principal causa de hospitalización (25%) de los pacientes con DM y aparece como complicación crónica en aproximadamente el 15% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Su incidencia anual es del 2,5% a nivel mundial (13), (14).

Los pacientes con DM con una úlcera en el pie requerirán una amputación en el 14-20% de las ocasiones. Después de la amputación de una extremidad inferior, la incidencia de una nueva úlcera o la amputación contralateral a los 2-5 años es del 50%.

El riesgo de muerte a los cinco años para un paciente con una úlcera de PD es 2,5 veces más alto que el riesgo para un paciente con DM que no tiene una úlcera en el pie (10), (17). Según la estadística oficial de Estados Unidos el número de amputaciones en miembros inferiores es de 5 por cada 1000 diabéticos por encima de los 18 años de edad.

Durante el año 2020 hemos vivido una pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 que ha tenido a la población aislada, separada de la relación social y con limitaciones de acceso a la asistencia sanitaria y a la continuidad asistencial. Esto hace que patologías como la del PD se vean afectadas. Siendo previsible un empeoramiento de los procesos que acuden al hospital y que no admiten demora. Hemos estudiado a 37 pacientes durante el año 2020 que ingresaron en el servicio de Endocrinología con una serie de características de enfermedad de PD que son muy similares a las de otros años, aunque hemos observado un aumento del número de intervenciones quirúrgicas. Estos resultados reflejan que nuestro sistema sanitario en la comunidad de Cantabria ha podido de alguna manera afrontar el tratamiento del PD complicado, al menos durante la fase aguda, de manera satisfactoria, en detrimento de otras medidas de protección y de control lesional.

El estudio se ha centrado en el PD por lo tanto todos los pacientes tienen DM que puede ser tipo 1 o tipo 2, siendo esta última la más frecuente. El PD representa un estadio final en las complicaciones asociadas a la DM donde la EAP y la NDP son las más características, en conjunto con un aumento de la susceptibilidad a la infección y un elemento desencadenante como es el microtraumatismo. Estos factores de riesgo están presentes tanto en el desarrollo de la lesión como en la dificultad para su curación o en la cronificación de la úlcera (137).

Uno de los primeros pasos en el tratamiento hospitalario de estos pacientes es la valoración del grado y la clasificación de la úlcera, siendo esta la manifestación más frecuente de presentación en nuestra serie, al igual que en otras series de las mismas características. Las clasificaciones se basan en la profundidad de la úlcera, la presencia de infección e isquemia. Todo ello determinará la intensidad y el tipo de tratamiento. La Universidad de Texas introdujo un sistema de clasificación clínica en grados, y fue de los primeros en ser validados incluyendo también la valoración de la EAP, habiendo superado la clasificación de Wagner (138). Sin embargo, en la exploración inicial de la úlcera hemos mantenido esta última por motivos de simplicidad y acercamiento a las características de la lesión, y hemos observado que la mayoría son iguales o superiores

a un grado 3 (111). Actualmente en nuestros pacientes preferimos la clasificación Wifl ya que valora de forma más precisa el riesgo de amputación (110).

En la valoración de la isquemia hemos realizado una exploración de los pulsos, un ITB, y en la mayoría hemos solicitado una imagen arteriográfica del árbol vascular en busca de lesiones vasculares que se puedan tratar con angioplastia o pontaje arterial. Ante la evidencia de lesiones vasculares significativas hemos obtenido la valoración y colaboración de los cirujanos vasculares (139). El manejo inicial de las lesiones predominantemente isquémicas incluye el control del dolor, antiagregación y anticoagulación sistémica, medidas de reposo, y la valoración del árbol vascular. Las úlceras isquémicas, ya sea gangrena húmeda o seca, han requerido un tratamiento local y desbridamiento a cargo del servicio de cirugía vascular. Todos los casos candidatos a tratamiento por revascularización se realiza un estudio de arteriografía por sustracción para identificar el patrón anatómico de la enfermedad. Aunque hemos encontrado lesiones en las áreas femoral e ilíaca, el interés y la identificación del nivel de enfermedad se ha centrado en los segmentos femoropoplíteo e infrapoplíteo. Además del estudio anatómico se ha valorado el riesgo quirúrgico y la supervivencia en la decisión de procedimientos de revascularización o de angioplastia-stent endovascular (140).

Para la confirmación diagnóstica de osteomielitis, deformidad ósea, presencia de colecciones o abscesos en el pie, así como la extensión y profundidad de las lesiones hemos realizado en la mayoría de nuestros pacientes una RMN de ambos pies. Esta exploración ha demostrado una especificidad y sensibilidad alta que ayuda en la determinación del tipo de tratamiento (141).

En el tratamiento de los factores de riesgo durante el ingreso, la optimización del control glucémico y un soporte nutricional son una parte importante del tratamiento general, ya que es frecuente la presencia de anemia, ferropenia e hipoalbuminemia en la infección e isquemia crónica. Aunque hay poca evidencia que permita relacionar un buen control metabólico con la curación de las lesiones del PD (142), es una práctica habitual en el grupo de Endocrinología. A los pacientes con criterios de desnutrición mediante herramientas de despistaje aplicables en todos los ingresos hospitalarios se les suministró un suplemento nutricional, tal y como se refleja el efecto beneficioso en otros estudios similares (143).

El tratamiento local se inicia con el desbridamiento (113) del tejido necrótico, ya sea mecánico en las curas habituales, enzimático mediante la utilización de un tratamiento externo, o mediante una cirugía programada al respecto. En nuestros pacientes el desbridamiento es un elemento fundamental para la curación de la lesión, fundamentalmente en aquellos casos que no requieren amputación o que después de la amputación presenten una lesión suficiente que precise un cierre por segunda o tercera intención. La elección del tipo de apósito generalmente es decisión del equipo de enfermería que valora el tipo de lesión, la presencia de exudado, tejido necrótico, infección o tejido de granulación. No hay evidencias suficientes de que un tipo de apósito sea superior a otros en el pronóstico a largo plazo en el PD.

Entre los tratamientos locales complementarios utilizados en nuestra muestra destaca la utilización de presión negativa o también llamada VAC que se basa en la aplicación de una presión subatmosférica en la superficie de la lesión, aumentando la perfusión, reduciendo el exudado y el crecimiento bacteriano, y aumentando la formación del tejido de granulación. Se ha utilizado en nuestros casos, posterior a la eliminación del tejido necrótico y del hueso infectado, siguiendo las recomendaciones. Se ha reportado ya reducción significativa de la hospitalización, complicaciones y curación con VAC en relación con el manejo local convencional (117). En nuestra serie durante este año, y debido a las limitaciones de la pandemia ha sido imposible la aplicación de terapias como oxígeno hiperbárico, ya que son procedimientos muy exigentes en el control de las infecciones transmisibles en espacios cerrados. No hemos aplicado ni factores de crecimiento ni otras terapias locales que estimulan la formación del tejido de granulación (120).

Aunque la mayoría de las úlceras en paciente con DM son polimicrobianas, predominan en nuestro medio las infecciones de organismos gram-positivos, y en concreto el *Estafilococo Aureus*. El aumento del SARM se ha visto que es frecuente en la comunidad, sobre todo en los pacientes que han recibido varios ciclos de tratamiento antibiótico, que han tenido hospitalizaciones previas o que viven en un ambiente donde existe el reservorio cutáneo mantenido por otros convivientes (144). Igualmente hemos observado un aumento en los resultados de cultivos positivos para *Pseudomonas Aeruginosa* y gram-negativos que expresan  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro (145).

El diagnóstico de la infección se basa en las manifestaciones clínicas, y se apoya en los resultados del cultivo del exudado o del lavado de la herida. El rendimiento en nuestros pacientes es alto en relación a series similares, existiendo una buena correlación con los pocos casos en lo que hemos obtenido un cultivo del hueso. La posibilidad de osteomielitis debemos considerarla siempre que la profundidad de la lesión evidencie signos clínicos compatibles. No hemos obtenido en nuestros pacientes una biopsia ósea para el diagnóstico microbiológico. En la mayoría de los pacientes la confirmación diagnóstica de osteomielitis se completó mediante la realización de RMN, que ha demostrado ser la prueba más sensible y específica (102), (146).

El tratamiento antibiótico y las diferentes combinaciones requieren en primer lugar, un inicio de tratamiento empírico, seguido por un tratamiento específico en función de los resultados microbiológicos de las muestras tomadas directamente o durante el desbridamiento. Hay que recalcar que los diferentes regímenes de tratamiento antibiótico recomendados no han demostrado mayor eficacia de unos sobre otros, excepto para la tegiciclina que tiene unos resultados peores (147). Ya que todos los pacientes de nuestra serie fueron infecciones de gravedad moderada o severa, se precisó de un tratamiento parenteral inicial, seguido de tratamiento específico en función de la sensibilidad de los gérmenes. En la mayoría de los casos no fue necesario un cambio en la pauta antibiótica. La duración de tratamiento varía en función de la curación de la lesión y de la presencia de osteomielitis.

## **6. CONCLUSIONES**

Durante el año 2020, año marcado por la presencia de la pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2, hemos estudiado a 37 pacientes que ingresaron en el servicio de Endocrinología del HUMV, con una serie de características de enfermedad de PD muy similares a las de otros años si bien como consecuencia de dicha pandemia el acceso a la consulta se ha visto más limitado produciéndose un incremento de las intervenciones quirúrgicas como tratamiento inicial y viéndose dificultada la aplicación de terapias como la oxigenoterapia tópica que mejoran la cicatrización y disminuyen el riesgo de amputación.

El ingreso hospitalario más frecuente ha sido a través de urgencias y no a través de la consulta siendo la úlcera la clínica lesional predominante, presentando en la mayor parte de los casos complicaciones asociadas como infección y celulitis.

El PD no es más que un estadio final de la DM que se asocia a otras patologías de gran relevancia como la EAP, la NDP y la IRC. Por este motivo, hemos querido reflejar el impacto negativo que ha causado esta pandemia tanto en la prevención como en el cuidado del pie, siendo responsable del incremento de los ingresos por PD complicado.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kennon B, Leese GP, Cochrane L, Colhoun H, Wild S, Stang D, et al. Reduced incidence of lower-extremity amputations in people with diabetes in Scotland: a nationwide study. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2588-90.
2. Cervantes-Garcia E, Garcia-Gonzalez R, Resendiz-Albor A, Salazar-Schettino PM. Infections of diabetic foot ulcers with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Low Extrem Wounds*. 2015;14(1):44-9.
3. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016;63(2 Suppl):3S-21S.
4. Newman JD, Rockman CB, Kosiborod M, Guo Y, Zhong H, Weintraub HS, et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease. *Am Heart J*. 2017;184:114-20.
5. Ali R, Farooq U, Jalal-ud-din M, Jadoon RJ, Alam MA, Qureshi A, et al. Are We Telling the Diabetic Patients Adequately About Foot Care? *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(1):161-3.
6. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population  $\geq 40$  years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1591-7.
7. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015;116(9):1509-26.
8. American Diabetes A. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
9. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):921-9.
10. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
11. American Diabetes A. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1354-60.
12. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1202-7.
13. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964-74.
14. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med*. 2018.
15. Udovichenko OV, Maximova NV, Amosova MV, Yunilaynen OA, Berseneva EA, Starostina EG. Prevalence and Prognostic Value of Depression and Anxiety in Patients with Diabetic Foot Ulcers and Possibilities of their Treatment. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(1):97-106.



16. Iversen MM, Tell GS, Espehaug B, Midthjell K, Graue M, Rokne B, et al. Is depression a risk factor for diabetic foot ulcers? 11-years follow-up of the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *J Diabetes Complications*. 2015;29(1):20-5.
17. Walsh JW, Hoffstad OJ, Sullivan MO, Margolis DJ. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med*. 2016;33(11):1493-8.
18. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care*. 1990;13(5):513-21.
19. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293(2):217-28.
20. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*. 2004;351(1):48-55.
21. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
22. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):423-31.
23. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578-84.
24. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):511-6.
25. Armstrong DG, Liswood PJ, Todd WF. 1995 William J. Stickel Bronze Award. Prevalence of mixed infections in the diabetic pedal wound. A retrospective review of 112 infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1995;85(10):533-7.
26. Apelqvist J. Wound healing in diabetes. Outcome and costs. *Clin Podiatr Med Surg*. 1998;15(1):21-39.
27. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):10906.
28. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
29. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(6):CD007543.
30. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, et al. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3208-15.
31. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:79-92.

32. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*. 2017;88(20):1958-67.
33. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
34. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011;76(20):1758-65.
35. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2015;29(1):146-56.
36. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):639-49.
37. Raskin P, Huffman C, Toth C, Asmus MJ, Messig M, Sanchez RJ, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain*. 2014;30(5):379-90.
38. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616-25.
39. Ziegler D, Duan WR, An G, Thomas JW, Nothaft W. A randomized double-blind, placebo-, and active-controlled study of T-type calcium channel blocker ABT-639 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2015;156(10):2013-20.
40. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol*. 2009;9:6.
41. Dworkin RH, Jensen MP, Gammitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain*. 2007;8(2):118-26.
42. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tolle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938.
43. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20.
44. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care*. 2007;30(1):21-6.
45. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):151-62.

46. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2019;37(8):1541-6.
47. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L, American College of G. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-37; quiz 8.
48. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ, et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;141(2):486-98, 98 e1-7.
49. Olausson EA, Storsrud S, Grundin H, Isaksson M, Attvall S, Simren M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(3):375-85.
50. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):726-33.
51. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):259-63.
52. McCallum RW, Snape W, Brody F, Wo J, Parkman HP, Nowak T. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(11):947-54; quiz e116.
53. Frederick M, Newman J, Kohlwes J. Leriche syndrome. *J Gen Intern Med*. 2010;25(10):1102-4.
54. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286(13):1599-606.
55. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24.
56. Brueske TJ, Macrino S, Miller JJ. Lack of lower extremity hair not a predictor for peripheral arterial disease. *Arch Dermatol*. 2009;145(12):1456-7.
57. DeWeese JA, Leather R, Porter J. Practice guidelines: lower extremity revascularization. *J Vasc Surg*. 1993;18(2):280-94.
58. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
59. Creager MA, Belkin M, Bluth EI, Casey DE, Jr., Chaturvedi S, Dake MD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS Key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop Clinical Data Standards for peripheral atherosclerotic vascular disease). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):294-357.
60. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1555-70.

61. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1197-203.

62. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, Saarinen J, Salenius J. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(6):709-14.

63. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):e71-e126.

64. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1158-65.

65. Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):2105-12.

66. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.

67. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.

68. Critical Leg Ischaemia Prevention Study G, Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med*. 2007;261(3):276-84.

69. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.

70. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90(6):625-8.

71. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.

72. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719-28.

73. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2732-40.

74. Vorapaxar. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(6):413-8.

75. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery

Disease: Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2 degrees P-TIMI 50). *Circulation*. 2016;133(10):997-1005.

76. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.

77. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial I, Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):217-27.

78. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-29.

79. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.

80. Heart Protection Study Collaborative G. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45(4):645-54; discussion 53-4.

81. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2018;137(14):1435-46.

82. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-50.

83. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.

84. Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9677):1780-8.

85. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S13-22.

86. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.

87. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.

88. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

89. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
90. Bethel MA, McMurray JJV. Class Effect for Sodium Glucose-Cotransporter-2 Inhibitors in Cardiovascular Outcomes: Implications for the Cardiovascular Disease Specialist. *Circulation*. 2018;137(12):1218-20.
91. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 2018;137(14):1450-9.
92. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
93. Diehm C, Pittrow D, Lawall H. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication. *J Hypertens*. 2011;29(7):1448-56.
94. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD005508.
95. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
96. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):e132-73.
97. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2003;361(9368):1545-51.
98. Chen SY, Giurini JM, Karchmer AW. Invasive Systemic Infection After Hospital Treatment for Diabetic Foot Ulcer: Risk of Occurrence and Effect on Survival. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):326-34.
99. Karchmer AW, Gibbons GW. Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1994;14:1-22.
100. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA*. 1995;273(9):721-3.
101. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA*. 2008;299(7):806-13.
102. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):519-27.
103. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, Tesfaye S, Ward JD. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med*. 2000;17(1):74-7.
104. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):885-910.
105. Velissaris D, Pantzaris ND, Platanaki C, Antonopoulou N, Gogos C. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in diabetic foot infection. A current literature review. *Rom J Intern Med*. 2018;56(1):3-8.

106. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess*. 2015;19(57):1-210.
107. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:16-24.
108. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg*. 1996;35(6):528-31.
109. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-9.
110. Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, Mills JL, Sr. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):939-44.
111. Wagner FW, Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2(2):64-122.
112. Lebrun E, Tomic-Canic M, Kirsner RS. The role of surgical debridement in healing of diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen*. 2010;18(5):433-8.
113. Elraiyyah T, Domecq JP, Prutsky G, Tsapas A, Nabhan M, Frykberg RG, et al. A systematic review and meta-analysis of debridement methods for chronic diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2016;63(2 Suppl):37S-45S e1-2.
114. Opletalova K, Blaizot X, Mourgeon B, Chene Y, Creveuil C, Combemale P, et al. Maggot therapy for wound debridement: a randomized multicenter trial. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):432-8.
115. Wu L, Norman G, Dumville JC, O'Meara S, Bell-Syer SE. Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7):CD010471.
116. Isaac AL, Armstrong DG. Negative pressure wound therapy and other new therapies for diabetic foot ulceration: the current state of play. *Med Clin North Am*. 2013;97(5):899-909.
117. Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, Game F, Stubbs N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD010318.
118. Armstrong DG, Lavery LA, Abu-Rumman P, Espensen EH, Vazquez JR, Nixon BP, et al. Outcomes of subatmospheric pressure dressing therapy on wounds of the diabetic foot. *Ostomy Wound Manage*. 2002;48(4):64-8.
119. Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD011255.
120. Marti-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):CD008548.
121. Goldman RJ. Hyperbaric oxygen therapy for wound healing and limb salvage: a systematic review. *PM R*. 2009;1(5):471-89.

122. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, Calia P, Quarantiello A, Oriani G, et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1338-43.
123. Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):998-1003.
124. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Glick HA, Thom SR, et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1961-6.
125. Gordillo GM, Sen CK. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg*. 2003;186(3):259-63.
126. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, Brantley JN, Teot L, Wild T, et al. A Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Cyclical Topical Wound Oxygen (TWO2) Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers: The TWO2 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(3):616-24.
127. Jeppesen SM, Yderstraede KB, Rasmussen BS, Hanna M, Lund L. Extracorporeal shockwave therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomised trial. *J Wound Care*. 2016;25(11):641-9.
128. Wang CJ, Cheng JH, Kuo YR, Schaden W, Mittermayr R. Extracorporeal shockwave therapy in diabetic foot ulcers. *Int J Surg*. 2015;24(Pt B):207-9.
129. Tchanque-Fossuo CN, Ho D, Dahle SE, Koo E, Li CS, Isseroff RR, et al. A systematic review of low-level light therapy for treatment of diabetic foot ulcer. *Wound Repair Regen*. 2016;24(2):418-26.
130. Kajagar BM, Godhi AS, Pandit A, Khatri S. Efficacy of low level laser therapy on wound healing in patients with chronic diabetic foot ulcers-a randomised control trial. *Indian J Surg*. 2012;74(5):359-63.
131. Kaviani A, Djavid GE, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Ghodsi M, Salami M, et al. A randomized clinical trial on the effect of low-level laser therapy on chronic diabetic foot wound healing: a preliminary report. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(2):109-14.
132. Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Hartemann A, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28 Suppl 1:119-41.
133. van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Jubiz Y, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:84-98.
134. Uccioli L, Faglia E, Monticone G, Favales F, Durola L, Aldeghi A, et al. Manufactured shoes in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. 1995;18(10):1376-8.
135. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Armstrong DG, et al. Home monitoring of foot skin temperatures to prevent ulceration. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2642-7.
136. Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. *Am J Med*. 2007;120(12):1042-6.
137. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the



- foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1679-85.
138. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*. 2001;24(1):84-8.
  139. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3279.
  140. Simons JP, Schanzer A, Flahive JM, Osborne NH, Mills JL, Sr., Bradbury AW, et al. Survival prediction in patients with chronic limb-threatening ischemia who undergo infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg*. 2019;69(6S):137S-51S e3.
  141. La Fontaine J, Bhavan K, Jupiter D, Lavery LA, Chhabra A. Magnetic Resonance Imaging of Diabetic Foot Osteomyelitis: Imaging Accuracy in Biopsy-Proven Disease. *J Foot Ankle Surg*. 2021;60(1):17-20.
  142. Fernando ME, Seneviratne RM, Tan YM, Lazzarini PA, Sangla KS, Cunningham M, et al. Intensive versus conventional glycaemic control for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):CD010764.
  143. Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, Smith AP, Lazaro-Martinez JL, Reyzelman AM, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2014;31(9):1069-77.
  144. Johani K, Fritz BG, Bjarnsholt T, Lipsky BA, Jensen SO, Yang M, et al. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):332-9.
  145. Tascini C, Piaggese A, Tagliaferri E, Iacopi E, Fondelli S, Tedeschi A, et al. Microbiology at first visit of moderate-to-severe diabetic foot infection with antimicrobial activity and a survey of quinolone monotherapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(1):133-9.
  146. Senneville E, Lipsky BA, Abbas ZG, Aragon-Sanchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3281.
  147. Peters EJG, Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3282.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

*Mi más sincero agradecimiento al Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, a todo su equipo profesional, y muy especialmente al Dr. Fernando Pazos Toral, mi tutor, por guiarme en este proyecto, dedicarme su tiempo y transmitirme su entusiasmo, inquietudes y conocimientos, siendo de una inestimable ayuda para el desarrollo de este trabajo.*

*Por último, agradecer a mis padres el apoyo incondicional en este viaje de seis años. Un periodo de mucho sacrificio, esfuerzo y constancia en el que han sido un pilar fundamental para transmitirme fuerzas, ánimo y positividad. Sin ellos esto no hubiera sido posible.*